

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-503531

(P2004-503531A)

(43) 公表日 平成16年2月5日(2004. 2. 5)

(51) Int.Cl. ⁷		F I	テーマコード (参考)
C07D 207/16		C07D 207/16	4C063
A61K 31/40		A61K 31/40	4C069
A61K 31/427		A61K 31/427	4C086
A61K 31/428		A61K 31/428	
A61K 31/4439		A61K 31/4439	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 95 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2002-510439 (P2002-510439)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成13年6月11日 (2001. 6. 11)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稔
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月13日 (2002. 12. 13)	(74) 代理人	100086405 弁理士 河宮 治
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/006595	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 国際公開番号	W02001/096295	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 国際公開日	平成13年12月20日 (2001. 12. 20)		
(31) 優先権主張番号	09/592, 336		
(32) 優先日	平成12年6月13日 (2000. 6. 13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

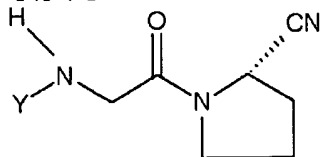
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-シアノピロリジン誘導体および薬剤としてのそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、式

【化1】



(I)

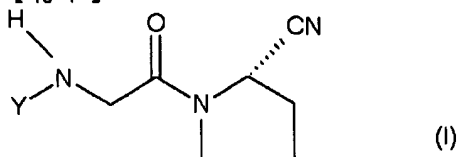
式中、Yは本明細書で定義する通りである、の遊離形態または酸付加塩形態のN-（置換グリシル）-2-シアノピロリジンに関するものである。式Iの化合物は、DPP-IV（ジペプチジル-ペプチダーゼ-IV）の活性を阻害する。従って、それらはDPP-IVの阻害における、そしてインシュリン非依存性糖尿病、関節炎、肥満症、骨粗 症およびさらなるグルコース耐性不全の症状などのDPP-IVが係わる症状の処置における、医薬としての使用を指示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

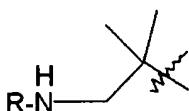
【化1】



式中、Yは、

a) 式

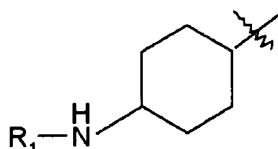
【化2】



式中、Rは、非置換ピリジンまたはピリミジン環；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 8$ アルキルにより1または独立して2置換されているピリジンまたはピリミジン環；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 8$ アルキルにより1または2置換されているベンゾイル基； $C_1 - 8$ アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 8$ アルキルアミノカルボニル；非置換フェニルアミノカルボニル；または、ハロまたは $C_1 - 8$ アルキルによりフェニル環で1または2置換されているフェニルアミノカルボニル基である、の基；

b) 式

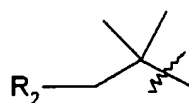
【化3】



式中、 R_1 は、非置換ピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 8$ アルキルにより1または独立して2置換されているピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；非置換フェニルスルホニル基；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 8$ アルキルによりフェニル環で1または2置換されているフェニルスルホニル基；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 8$ アルキルにより1または2置換されているベンゾイル基； $C_1 - 8$ アルキルカルボニル；チエニルスルホニル；非置換ベンゾチアゾール；または、ハロまたは $C_1 - 8$ アルキルによりフェニル環で置換されているベンゾチアゾール基である、の基、

c) 式

【化4】



式中、 R_2 は、非置換フェニル環；または、ハロまたは $C_1 - 8$ アルキルにより1または2置換されているフェニル環である、の基、

d) 式

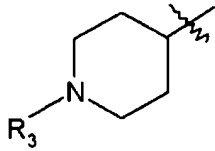
10

20

30

40

【化 5】

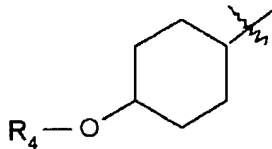


式中、 R_3 は、非置換フェニルスルホニル基：ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で 1 または 2 置換されているフェニルスルホニル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより 1 または 2 置換されているベンゾイル基；非置換フェニルアミノカルボニル；ハロまたは $C_1 - 6$ アルキルによりフェニル環で 1 または 2 置換されているフェニルアミノカルボニル；フェニル置換チアゾール環；または、フェニル環がハロまたは $C_1 - 6$ アルコキシにより 1 または 2 置換されているフェニル置換チアゾール環である；の基、

e) (4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)アミン基；

f) 式

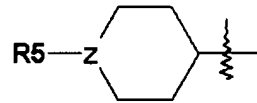
【化 6】



式中、 R_4 は、非置換フェニル環；または、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより 1 または 2 置換されているフェニル環である；の基、および

g)

【化 7】



式中、 Z が N ならば、 R_5 は $C_3 - 8$ シクロアルキル-カルボニルであり；または、 Z が CH ならば、 R_5 は $C_3 - 8$ シクロアルキル-カルボニルアミノである；

からなる群から選択され、

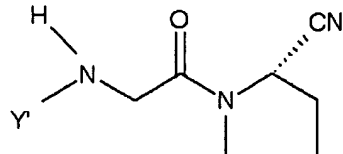
そして、波線を含む結合は、「Y」基のグリシル-2-シアノピロリジン部分への付着点を表す；

の化合物、またはその酸付加塩。

【請求項 2】

式 I a

【化 8】

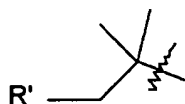


(Ia)

式中、 Y' は、

a) 式

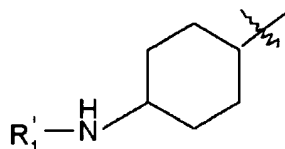
【化 9】



式中、 R' は、非置換ピリジンまたはピリミジン環；ハロ、トリフルオロメチルまたはシアノにより1または独立して2置換されているピリジンまたはピリミジン環；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ -アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ -アルキルアミノカルボニル；非置換フェニルアミノカルボニル；または、ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルアミノカルボニル基である；の基、

b) 式

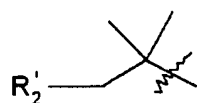
【化 10】



式中、 R_1' は、非置換ピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；非置換フェニルスルホニル基；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルスルホニル基；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ -アルキルカルボニル；チエニルスルホニル；非置換ベンゾチアソール；または、ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で置換されているベンゾチアソール基である；の基、

c) 式

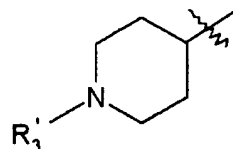
【化 11】



式中、 R_2' は、非置換フェニル環；または、ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているフェニル環である；の基、

d) 式

【化 12】

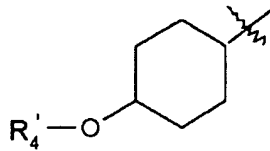


式中、 R_3' は、非置換フェニルスルホニル基；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルスルホニル基； $C_1 - 6$ -アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ -アルキルアミノカルボニル；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているベンゾイル基；非置換フェニルアミノカルボニル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルアミノカルボニル；フェニル置換チアソール環；または、フェニル環がハロまたは $C_1 - 6$ -アルコキシにより1置換されているフェニル置換チアソール環である；の基、

e) (4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクター-1-イル)アミン基；および

f) 式

【化 1 3】



式中、 R_4' は、非置換フェニル環；または、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより 1 置換されているフェニル環である；の基、

からなる群から選択される；

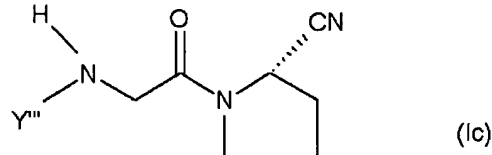
の、請求項 1 の化合物またはその酸付加塩。

10

【請求項 3】

式 I c

【化 1 4】

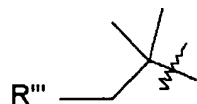


式中、 Y''' は：

a) 式

20

【化 1 5】

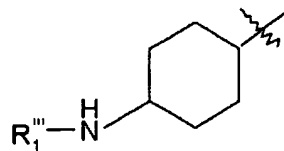


式中、 R''' は、非置換ピリジンまたはピリミジン環；クロロ、トリフルオロメチルまたはシアノにより 1 置換されているか、またはクロロにより 2 置換されている、ピリジンまたはピリミジン環；非置換ベンゾイル；クロロ、メチルまたはエチルにより 1 置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル；非置換フェニルアミノカルボニル；または、クロロによりフェニル環で 1 置換されているフェニルアミノカルボニル基である；の基、

30

b) 式

【化 1 6】

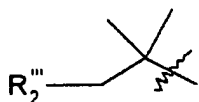


式中、 R_1''' は、非置換ピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；クロロ、トリフルオロメチルまたはシアノにより 1 置換されているピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；非置換フェニルスルホニル基；クロロまたはトリフルオロメチルによりフェニル環で 1 置換されているフェニルスルホニル基；非置換ベンゾイル；クロロにより 1 置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；チエニルスルホニル；非置換ベンゾチアゾール；または、クロロによりフェニル環で置換されているベンゾチアゾール基である；の基、

40

c) 式

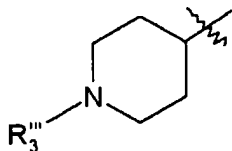
【化 17】



式中、 R_2''' は、非置換フェニル環；または、フルオロにより 1 置換されているフェニル環である；の基、

d) 式

【化 18】

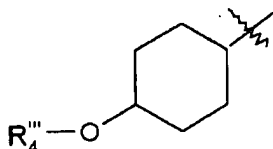


式中、 R_3''' は、非置換フェニルスルホニル基；クロロまたはトリフルオロメチルによりフェニル環で 1 置換されているフェニルスルホニル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル；非置換ベンゾイル；クロロにより 1 置換されているベンゾイル基；非置換フェニルアミノカルボニル；クロロによりフェニル環で 1 置換されているフェニルアミノカルボニル；フェニル置換チアソール環；または、フェニル環がクロロまたはメトキシにより 1 置換されているフェニル置換チアソール環である；の基、

e) (4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクター-1-イル)アミン基；および

f) 式

【化 19】



式中、 R_4''' は、非置換フェニル環；または、クロロまたはトリフルオロメチルにより 1 置換されているフェニル環である；の基、

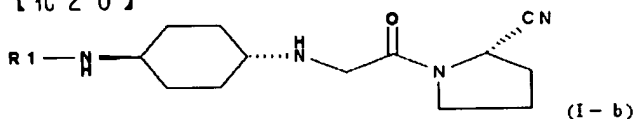
である、

の、請求項 2 の化合物またはその酸付加塩。

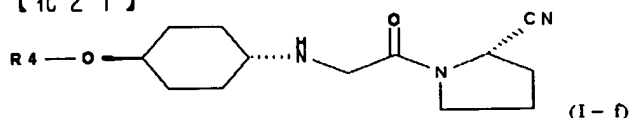
【請求項 4】

式

【化 20】



【化 21】



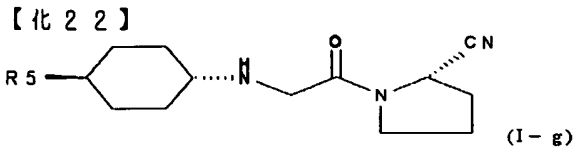
および

10

20

30

40



から選択される、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

1-[[[4-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-
-(8)-ピロリジン、

1-[[[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-ピペリジニル]アミノ]ア
セチル]-2-シアノ-(8)-ピロリジン、および

1-[[[4-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチ
ル]-2-シアノ-(8)-ピロリジン、

からなる群から選択される、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の化合物、または
、各々、その酸付加塩。

【請求項 6】

遊離塩基形態の、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

医薬的に許容し得る担体または希釈剤、および治療の有効量の請求項 1 ないし請求項 6 の
いずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害用、または DPP-IV レベル上昇に伴う疾病または症
状の予防または処置用薬剤の製造のための、請求項 1 ないし請求項 6 のいずれかに記載の
化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用。

【請求項 9】

インシュリン非依存性糖尿病、関節炎、肥満症、骨粗 症およびさまざまなグルコース耐性
不全の症状の処置用の薬剤の製造のための、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

ジペプチジルペプチダーゼ I V の阻害、または DPP-IV レベルの上昇に伴う疾病または
は症状の予防または処置のための方法であって、そのような処置を必要としている 乳動
物に、治療の有効量の請求項 1 ないし請求項 6 のいずれかに記載の化合物またはその医
薬的に許容し得る酸付加塩を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害の分野に関連し、特に、一定の N-（置換
グリニル）-2-シアノピロリジン、当該化合物を含有する医薬組成物、およびジペプチ
ジルペプチダーゼ I V 阻害における当該化合物の使用に関連するものである。

【0002】

ジペプチジルペプチダーゼ I V（DPP-IV）は、好ましくは終わってから 2 番目の（P
e n u l t i m a t e）位置にアロリン残基を含むペプチド鎖から、N 末端のジペプチド
を切断するセリンプロテアーゼである。 乳動物のシステムにおける DPP-IV の生物
学的役割は未だ完全に確立されていないが、ニューロペプチド代謝、T 細胞活性化、内
皮への癌細胞の付着、およびリンパ細胞への HIV の侵入において、重要な役割を演じる
と考えられている。

【0003】

同様に、DPP-IV はグルカゴン様ペプチド-1（G l u c a g o n - l i k e P e
P t i d e - 1；GLP-1）の不活性化を担うことが発見された。GLP-1 は 臓の
インシュリン分泌の主要な刺激因子であり、グルコース処理に直接的に有利な効果を有す
るので、DPP-IV の阻害は、例えばインシュリン非依存性糖尿病（N I D D M）の処
置に魅力的なアプローチを示しているように思われる。

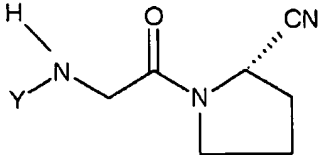
【0004】

本発明は、例えばDPP-IV阻害に係わる症状を処置するのに効果的な新しいDPP-IV阻害因子、例えばDPP-IVの阻害に有用な医薬組成物、およびDPP-IVの阻害方法を提供する。

【0005】

本発明は、式I：

【化23】



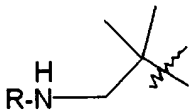
(I)

10

式中、Yは、

a) 式

【化24】



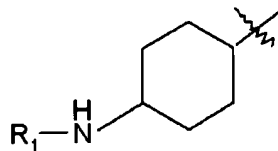
式中、Rは、非置換ピリジンまたはピリミジン環；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより1または独立して2置換されているピリジンまたはピリミジン環；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより1または2置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル；非置換フェニルアミノカルボニル；またはハロまたは $C_1 - 6$ アルキルによりフェニル環で1または2置換されているフェニルアミノカルボニル基である、の基；

20

【0006】

b) 式

【化25】



30

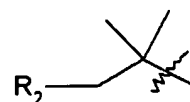
式中、 R_1 は、非置換ピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより1または独立して2置換されているピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；非置換フェニルスルホニル基；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ アルキルによりフェニル環で1または2置換されているフェニルスルホニル基；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより1または2置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；チエニルスルホニル；非置換ベンゾチアゾール；または、ハロまたは $C_1 - 6$ アルキルによりフェニル環で置換されているベンゾチアゾール基である、の基、

40

【0007】

c) 式

【化26】



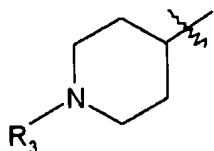
式中、 R_2 は、非置換フェニル環；または、ハロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより1または2置換されているフェニル環である、の基、

50

【0008】

d) 式

【化27】



式中、 R_3 は、非置換フェニルスルホニル基；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは C_{1-8} アルキルによりフェニル環で1または2置換されているフェニルスルホニル基； C_{1-8} アルキルカルボニル；ジ- C_{1-8} アルキルアミノカルボニル；非置換ベンゾイル；ハロまたは C_{1-8} アルキルにより1または2置換されているベンゾイル基；非置換フェニルアミノカルボニル；ハロまたは C_{1-8} アルキルによりフェニル環で1または2置換されているフェニルアミノカルボニル；フェニル置換チアソール環；または、フェニル環がハロまたは C_{1-8} アルコキシにより1または2置換されているフェニル置換チアソール環である；の基、

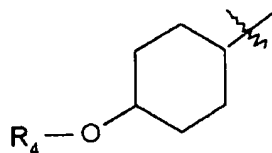
10

【0009】

e) (4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクター-1-イル)アミン基；および

f) 式

【化28】



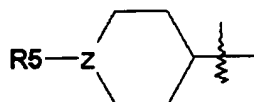
式中、 R_4 は、非置換フェニル環；または、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは C_{1-8} アルキルにより1または2置換されているフェニル環である；の基、および

20

【0010】

g)

【化29】



式中、 Z が N ならば、 R_5 は C_{3-8} シクロアルキルカルボニルであり；または、 Z が CH ならば、 R_5 は C_{3-8} シクロアルキルカルボニルアミノである；

からなる群から選択される、

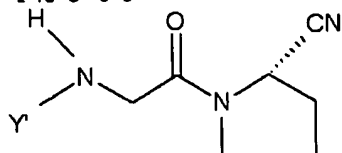
の化合物、またはその酸付加塩を提供する。

40

【0011】

好ましい化合物は、式 Ia：

【化30】



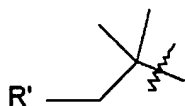
(Ia)

式中、 Y' は、

a) 式

【化31】

50



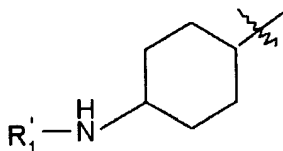
式中、 R' は、非置換ピリジンまたはピリミジン環；ハロ、トリフルオロメチルまたはシアノにより1または独立して2置換されているピリジンまたはピリミジン環；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ -アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ -アルキルアミノカルボニル；非置換フェニルアミノカルボニル；または、ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルアミノカルボニル基である；の基、

10

【0012】

b) 式

【化32】



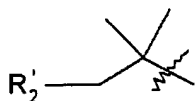
式中、 R_1 は、非置換ピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；非置換フェニルスルホニル基；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルスルホニル基；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているベンゾイル基； $C_1 - 6$ -アルキルカルボニル；チエニルスルホニル；非置換ベンゾチアゾール；または、ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で置換されているベンゾチアゾール基である；の基、

20

【0013】

c) 式

【化33】



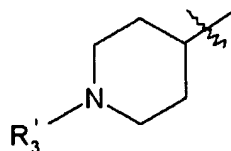
30

式中、 R_2 は、非置換フェニル環；または、ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているフェニル環である；の基、

【0014】

d) 式

【化34】



40

式中、 R_3 は、非置換フェニルスルホニル基；ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルスルホニル基； $C_1 - 6$ -アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ -アルキルアミノカルボニル；非置換ベンゾイル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルにより1置換されているベンゾイル基；非置換フェニルアミノカルボニル；ハロまたは $C_1 - 6$ -アルキルによりフェニル環で1置換されているフェニルアミノカルボニル；フェニル置換チアゾール環；または、フェニル環がハロまたは $C_1 - 6$ -アルコキシにより1置換されているフェニル置換チアゾール環である；の基、

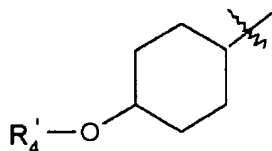
50

【0015】

e) (4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクターール)アミン基；および

f) 式

【化35】

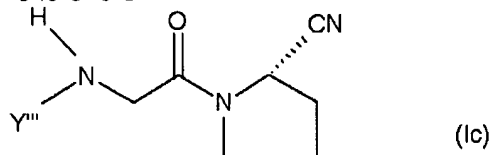


式中、 R_4' は、非置換フェニル環；または、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ アルキルにより1置換されているフェニル環である；の基、
からなる群から選択される；
のもの、またはその酸付加塩である。

【0016】

より好ましい化合物は、式 Ic：

【化36】



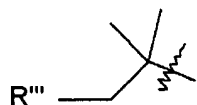
(Ic)

20

式中、 Y''' は：

a) 式

【化37】



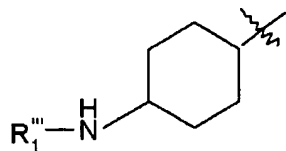
式中、 R''' は、非置換ピリジンまたはピリミジン環；クロロ、トリフルオロメチルまたはシアノにより1置換されているか、またはクロロにより2置換されている、ピリジンまたはピリミジン環；非置換ベンザイル；クロロ、メチルまたはエチルにより1置換されているベンザイル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；ジ- $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニル；非置換フェニルアミノカルボニル；またはクロロによりフェニル環で1置換されているフェニルアミノカルボニル基である；の基、

30

【0017】

b) 式

【化38】



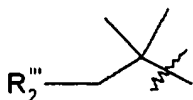
40

式中、 R_1''' は、非置換ピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；クロロ、トリフルオロメチルまたはシアノにより1置換されているピリジン、ピリミジンまたはフェニル環；非置換フェニルスルホニル基；クロロまたはトリフルオロメチルによりフェニル環で1置換されているフェニルスルホニル基；非置換ベンザイル；クロロにより1置換されているベンザイル基； $C_1 - 6$ アルキルカルボニル；チエニルスルホニル；非置換ベンザチアゾール；または、クロロによりフェニル環で置換されているベンザチアゾール基である；の基、

【0018】

50

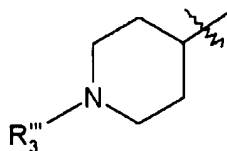
c) 式
【化 39】



式中、 R_2 は、非置換フェニル環；または、フルオロにより 1 置換されているフェニル環である；の基、

【0019】

d) 式
【化 40】

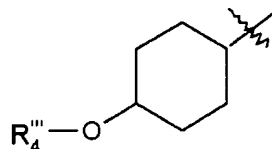


式中、 R_3 は、非置換フェニルスルホニル基；クロロまたはトリフルオロメチルによりフェニル環で 1 置換されているフェニルスルホニル基； C_{1-8} アルキルカルボニル；ジ- C_{1-8} アルキルアミノカルボニル；非置換ベンゾイル；クロロにより 1 置換されているベンゾイル基；非置換フェニルアミノカルボニル；クロロによりフェニル環で 1 置換されているフェニルアミノカルボニル；フェニル置換チアゾール環；または、フェニル環がクロロまたはメトキシにより 1 置換されているフェニル置換チアゾール環である；の基、

【0020】

e) (4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクターール)アミン基；および

f) 式
【化 41】



式中、 R_4 は、非置換フェニル環；または、クロロまたはトリフルオロメチルにより 1 置換されているフェニル環である；の基、

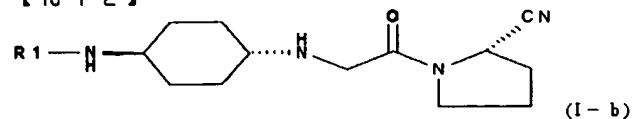
からなる群から選択される、

のもの、またはその酸付加塩である。

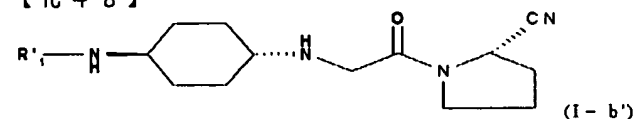
【0021】

Y が式 b)；f)；および g) [式中、 Δ は CH である] である式 I、Ia または Ic の化合物は、好ましくは式

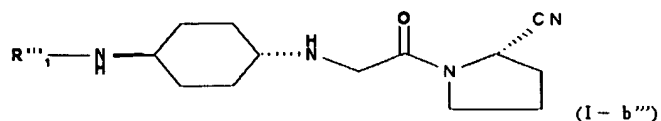
【化 42】



【化 43】

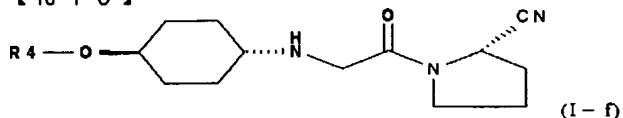


【化 44】

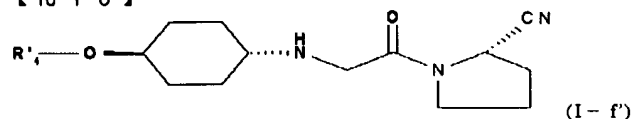


【0022】

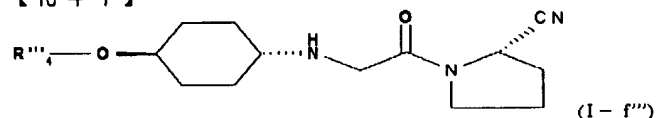
【化45】



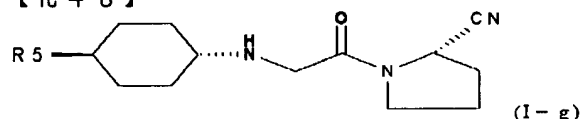
【化46】



【化47】



【化48】



で表されるトランス配置にある。

【0023】

他の実施態様では、本発明は、例えばDPP-IVの阻害に有用な、医薬的に許容し得る担体または希釈剤、および治療の有効量の上記式Iの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、好ましくは上記式Iaの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、より好ましくは上記式Ibの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、さらに好ましくは上記式Icの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0024】

さらに他の実施態様では、本発明は、DPP-IVの阻害方法を提供する。その方法は、そのような処置を必要としている乳動物に、治療の有効量の上記式Iの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、好ましくは上記式Iaの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、より好ましくは上記式Ibの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、さらに好ましくは上記式Icの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩を投与することを含む。

【0025】

さらなる実施態様では、本発明は、DPP-IVが係わる症状の処置方法を提供する。その方法は、そのような処置を必要としている乳動物に、治療の有効量の上記式Iの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、好ましくは上記式Iaの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、より好ましくは上記式Ibの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩、さらに好ましくは上記式Icの化合物またはその医薬的に許容し得る酸付加塩を投与することを含む。

【0026】

本発明は、例えばDPP-IVレベルの上昇に伴う疾病または症状の予防または処置用薬剤の製造のための、本発明による化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用にも関連

する。

【0027】

式Iの化合物は、遊離形態または酸付加塩形態で存在できる。医薬的に許容し得る（即ち、非毒性の、生理的に許容し得る）塩が好ましいが、例えば本発明の化合物の単離または精製において、他の塩も有用である。好ましい酸付加塩は塩酸塩であるが、メタンスルホン酸、硫酸、リン酸、クエン酸、乳酸および酢酸の塩も利用し得る。

【0028】

本発明の化合物は、光学活性異性体またはジアステレオ異性体の形態で存在してもよく、クロマトグラフィーなどの従来の技法によって分離および回収できる。

【0029】

以下に列挙するのは、本発明を説明するために使用する様々な用語の定義である。特定の例において他に限定されない限り、本明細書を通して用語を個別に、または大きい基の部分として使用する際に、これらの定義を、用語に対して適用する。

【0030】

用語「ハロ」は、クロロ、フルオロ、プロモまたはヨードを示す。

用語「C₁ - 6 アルキル」および「ジ-C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル」の「C₁ - 6 アルキル」部分は、1ないし6個の炭素原子、好ましくは1ないし4個の炭素原子、さらに好ましくは1または2個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を示す。具体例として、アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、セ-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが含まれる。

【0031】

「C₁ - 6 アルキルカルボニル」の「C₁ - 6 アルキル」部分は、上記定義に加えて、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの環状炭化水素基も示す。

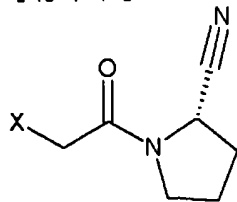
C₃ - 8 シクロアルキルカルボニルのC₃ - 8 部分は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを示す。

波線を含む結合は、Y基がグリシル-2-シアノピロリジン部分に付着する点を表す。

【0032】

本発明のN-(置換グリシル)-2-シアノピロリジンは、例えば、反応性(2-シアノピロリジン)カルボニルメチレン化合物を適切な置換アミンとカップリングすることを含む方法により調製し得る。特に、式Iの化合物は、式II

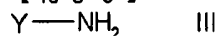
【化49】



II

式中、Xは反応基（好ましくは、塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲン基、より好ましくは塩素）である、の化合物を、式III

【化50】



式中、Yは上記定義の通りである、の化合物と反応させ、生じる式Iの化合物を遊離形態または酸付加塩形態で回収することにより調製し得る。

【0033】

カップリングは、式IIの化合物を、式IIIの一级アミン化合物の1ないし3当量、好ましくは3当量で反応させることにより達成し得る。反応は、不活性の有機溶媒、好ましくは塩化メチレンなどの塩素化された脂肪族炭化水素またはテトラヒドロフランなどの環

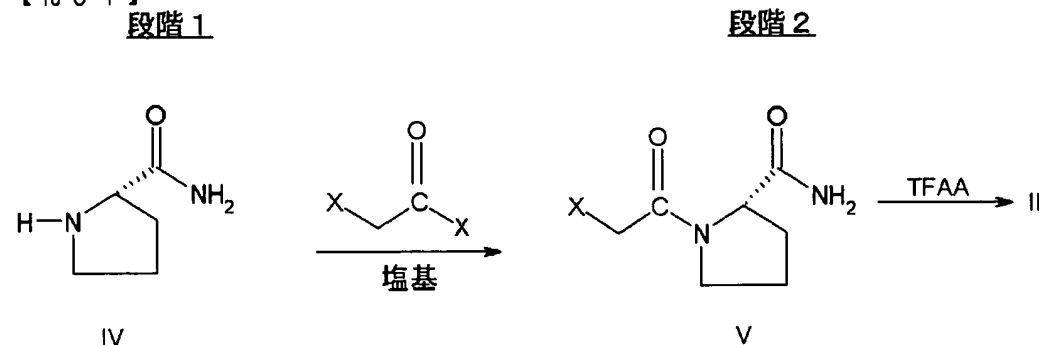
状エーテル、の存在下、約 0° ないし約 35℃ で、好ましくは約 0° ないし約 25℃ で、都合よく実施される。

本発明の化合物は、例えばクロマトグラフィーなどの従来の方法で、反応混合物から単離および精製し得る。

【0034】

式 I I の原料化合物は、次の 2 段階の反応により調製し得る：

【化 5 1】



式中、X は上記定義の通りである。

【0035】

段階 1 には、式 I V の L-プロリンアミド (Prolinamide) 化合物と、わずかにモル過剰のクロロアセチル塩化物またはプロモアセチル臭化物などのハロアセチルハロゲン化物、および例えば炭酸カリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミンなどの有機塩基のような塩基との反応が含まれる。反応は、不活性の有機溶媒の存在下、好ましくはテトラヒドロフランなどの環状エーテルまたは塩化メチレンなどの塩素化された脂肪族炭化水素の存在下、約 0° ないし約 25℃ で、好ましくは約 0° ないし約 15℃ で都合よく実施される。

【0036】

段階 2 は、段階 1 で調製された化合物、すなわち式 V の化合物の、1 ないし 2 当量のトリフルオロ酢酸無水物 (TFAA) による脱水に関係し、式 I I の化合物を得る。脱水は、不活性の有機溶媒の存在下、好ましくはテトラヒドロフランなどの環状エーテルまたは塩化メチレンなどの塩素化された脂肪族炭化水素の存在下、約 0° ないし約 25℃ で、好ましくは約 0° ないし約 15℃ で都合よく実施される。

【0037】

その調製が本明細書で特に説明されていない限り、式 I I I の一級アミン化合物は、既知であるか、または既知の化合物から既知の方法で、または既知の方法を模倣して、または実施例に記載の方法を模倣して調製し得る。例えば、式 I I I のアミン化合物は、過剰の 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパンを、適切なクロロピリジン、クロロピリミジン、酸塩化物、塩化カルバモイル、または塩化スルホニルと反応させることにより調製し得る。従って、2-[(5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]-1, 1-ジメチルアミンは、2 ないし 12 時間の期間、過剰の 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン中で 2, 5-ジクロロピリジンを還流することにより調製できる。

【0038】

次のアミンは、類似の様式で調製できる：a) 5-シアノ-2-クロロピリジンから 2-[(5-シアノ-2-ピリジニル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、b) 5-トリフルオロメチル-2-クロロピリジンから 2-[(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、c) 2, 3-ジクロロピリジンから 2-[(3-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、d) 2, 3, 5-トリクロロピリジンから 2-[(3, 5-ジクロロ-2-ピリジニル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、そして e) 2-クロロ-3-トリフルオロメチルピリジンから 2-[(3-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]-1, 1-

ジメチルエチルアミン。

【0039】

次のアミンは、室温またはそれ以下で、テトラヒドロフランのような有機溶媒および炭酸カリウムなどの塩基の存在下、類似の様式で調製できる：a) 塩化P-トルオイルから2-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、b) 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジンから2-[(4-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、c) 塩化トリメチルアセチルから2-[(2, 2-ジメチル-1-オキソプロピル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、d) 塩化4-クロロベンゾイルから2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、e) 塩化ジイソプロピルカルバミルから2-[[(ジイソプロピルアミノ)カルボニル]アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン、そしてf) 4-クロロフェニルイソシアナ酸から2-[[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]-1, 1-ジメチルエチルアミン。

【0040】

さらに、式I I Iのアミン化合物は、過剰のトランス-1, 4-ジアミノシクロヘキサンを、適切なクロロピリジン、クロロピリミジン、酸塩化物、塩化カルバモイル、クロロベンゾチアゾール、塩化スルホニルと反応させることにより調製し得る。例えば、1-[(4-[(5-シアノ-2-ピリジニル)アミノ]シクロヘキシルアミン)は、5-シアノ-2-クロロピリジンおよび2当量の1, 4-ジアミノヘキサンから、ジオキサンなどの有機溶媒および炭酸カリウムなどの塩基の存在下、室温で、2ないし48時間の期間で調製できる。

【0041】

次のアミンは、類似の様式で調製できる：a) 塩化フェニルスルホニルから1-[(4-[(フェニルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、b) 塩化ベンゾイルから1-[(4-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル)アミン、c) 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジンから1-[(4-[(4-トリフルオロメチル)-2-ピリミジニル]アミノ]シクロヘキシル)アミン、d) 3-トリフルオロメチル-2-クロロピリジンから1-[(4-[(3-トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、e) 塩化4-クロロベンゼンスルホニルから1-[[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]シクロヘキシル)アミン、f) 5-トリフルオロメチル-2-クロロピリジンから1-[(4-[(5-トリフルオロメチル)-2-ピリジニル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、g) 2, 4-ジクロロピリミジンから1-[(4-[(2-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、h) 塩化4-クロロベンゾイルから1-[(4-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、i) 塩化トリメチルアセチルから1-[(4-[(2, 2-ジメチル-1-オキソプロピル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、j) THF中、18時間の還流で、2-クロロベンゾチアゾールから1-[(4-[(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、k) DMF中、100℃、48時間で、4-アミノベンゾニトリルから1-[(4-[(4-シアノフェニル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、l) 塩化シクロヘキサノールカルボニルから1-[(4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、m) >200℃、1時間、溶媒としての1, 4-ジアミノシクロヘキサン中で、5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールから1-[(4-[(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、n) 塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルから1-[(4-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル)アミノ]シクロヘキシル)アミン、そしてo) 塩化2-(チエニル)スルホニルから1-[(4-[[(2-チエニル)スルホニル]アミノ]シクロヘキシル)アミン。

【0042】

さらに、式I I Iのアミン化合物は、トランス-4-アミノシクロヘキサノールを適切なクロロピリジン、クロロピリミジン、酸塩化物、塩化カルバモイル、クロロベンゾチアゾールまたは塩化スルホニルと反応させることにより調製し得る。例えば、1-[(4-[(4

ー（トリフルオロメチル）フェノキシ〕シクロヘキシル〕アミンは、4-フルオロベンゾトリフッ化物（1.25当量）をDMF中の水素化ナトリウム（3.00当量）およびトランス-4-アミノシクロヘキサノール（1.00当量）の懸濁液にゆっくりと加えることで調製できる。所望のアミンは、60℃で3時間、次いで室温で18時間攪拌した後に得られる。

【0043】

次のアミンは、類似の方法で調製できる：a) 1-クロロ-4-フルオロベンゼンから1-〔4-〔4-（クロロフェノキシ）〕シクロヘキシル〕アミン、b) 1-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゼンから1-〔4-〔（3-トリフルオロメチル）フェノキシ〕シクロヘキシル〕アミン、そしてc) 1-クロロ-3-フルオロベンゼンから1-〔4-（3-クロロフェノキシ）シクロヘキシル〕アミン。

10

【0044】

さらに、式IIIのアミン化合物は、セトセアチル-4-ビベリジルカルバミン酸塩を、イソシアン酸塩および塩化カルバミルと反応させ、続いてセトセアチルカルバミン酸塩を脱保護することにより調製し得る。例えば、1-〔1-〔（4-クロロフェニル）アミノ〕カルボニル〕-4-ビベリジニルアミン-塩酸塩は、4-クロロフェニルイソシアン酸塩（1.00当量）を、セトセアチル-4-ビベリジルカルバミン酸塩（1.00当量）のテトラヒドロフラン溶液に添加し、続いて氷冷水温度で2時間攪拌し、続いて生じる尿素（酢酸エチル中の塩化水素）を脱保護して調製できる。1-〔1-〔（ジイソプロピルアミノ）カルボニル〕-4-ビベリジニルアミンは、類似の様式で塩化ジイソプロピルカルバミルから調製できる。

20

【0045】

なおさらに、式IIIのアミン化合物は、セトセアチル-4-ビベリジルカルバミン酸塩から調製し得、1-〔1-〔4-（4-置フェニル）-2-チアソリル〕-4-ビベリジニルアミン（式中、置は、H、Cl、またはメトキシのいずれかである）を得る。例えば、1-〔1-〔4-（4-メトキシフェニル）-2-チアソリル〕-4-ビベリジニルアミン-塩化物は、ベンゾイルイソチオシアン酸塩（1.00当量）を、セトセアチル-4-ビベリジルカルバミン酸塩（1.00当量）のテトラヒドロフラン溶液に添加し、続いて室温で2時間攪拌することによって調製できる。生じるベンゾイルイソチオシアン酸塩を加水分解してチオ尿素を得（ K_2CO_3/H_2O 、24時間還流）、これを1.00当量の2-プロモ-4'-メトキシアセトフェノンと反応させる（2時間、還流で、 $EtOH$ 、 NEt_3 ）。セアチルカルバミン酸塩保護基の脱保護（酢酸エチル中の塩化水素）により、目的のアミン-塩酸塩を得る。

30

【0046】

次のアミンは、類似の方法で調製できる：a) 2-プロモアセトフェノンから1-〔1-（4-フェニル-2-チアソリル）-4-ビベリジニルアミン、そしてb) 2-プロモ-4'-クロロアセトフェノンから1-〔1-〔4-（4-クロロフェニル）-2-チアソリル〕-4-ビベリジニルアミン。

【0047】

塩基性の基を有する式Iの化合物は、酸付加塩、特に医薬的に許容し得る酸付加塩に転化できる。例えば、式Iの化合物の遊離塩基を、ガス形態の塩酸と反応させて、相応する一および二塩酸塩形態を形成でき、一方遊離塩基をメタンスルホン酸と反応させて、相応するメシラート塩形態を形成できる。式Iの化合物の医薬的に許容し得る酸付加塩形態は、すべて本発明の範囲に含まれると意図している。

40

【0048】

遊離の化合物とその塩形態の化合物との間に緊密な関係があるという観点から、この文脈で化合物に言及するときは常に、その状況下で可能または適切である限り、相応する塩も意図している。

その塩を含めて、化合物はその水和物形態で得ることもでき、あるいはその結晶化に使用される他の溶媒を含む。

50

【0049】

上記に示すように、式Iの化合物および相応するそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩は、全てDPP-IVの阻害に有用である。式Iの化合物およびそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩のDPP-IV阻害の能力は、試験化合物がヒト結腸癌腫細胞抽出物由来DPP-IVの活性を阻害する活性を測定する、Caco-2 DPP-IVアッセイを採用して証明し得る。ヒト結腸癌腫細胞株Caco-2は、American Type Culture Collection から得た(ATCC HTB 37)。DPP-IV発現を誘導する細胞分化は、Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 90, Pgs. 5757-5761 (1993) の "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" と題する論文の中で、Reisker らが説明したようにして達成した。細胞抽出物は、10mM Tris HCl, 0.15M NaCl, 0.04 t.i.u. アフロチニン、0.5% ノニデット(nonidet)-P40, PH8.0で可溶化した細胞から、4℃、30分間、35,000gで遠心分離して細胞の残骸を除去し、調製した。

10

【0050】

アッセイは、20μgの可溶化Caco-2タンパク質を、アッセイ緩衝液(25mM Tris HCl PH7.4, 140mM NaCl, 10mM KCl, 1%ウシ血清アルブミン)中で最終体積125μlに希釈し、マイクロタイタープレートのウェルに添加して実行した。60分間の室温でのインキュベーション後、1mMの基質(H-アラニン-アロリン-PNA; PNAはp-ニトロアニリンである)を加えて反応を開始した。反応を室温で10分間実行し、その後体積19μlの25%氷酢酸を加えて反応を停止させた。試験化合物は、典型的に30μlの添加物として添加し、アッセイ緩衝液の体積は95μlに減らした。遊離のp-ニトロアニリンの標準曲線は、アッセイ緩衝液中の0-5000μMの遊離P-NA溶液を使用して生成させた。生成した曲線は直線状であり、基質消費(切断されたnmol/分の触媒活性)の補間に使用した。端点は、405nmの吸光度をMolecular Devices UV Max マイクロタイタープレートリーダーで測定して決定した。

20

【0051】

IC₅₀として表現される、DPP-IV阻害因子としての試験化合物の有用性は、4パラメーターのロジスティック関数を使用し、8点を採って用量反応曲線から算出した。

30

【0052】

次のIC₅₀が得られた:

【表1】

化合物	C a c o - 2 D P P - I V (nM)
E x. 1	2
E x. 2A	2
E x. 2B	5
E x. 2C	99
E x. 2D	44
E x. 2E	27
E x. 2F	45
E x. 2G	270
E x. 2H	79
E x. 2I	80
E x. 2J	41
E x. 2K	56
E x. 2L	3
E x. 2M	34
E x. 2N	5
E x. 2O	8
E x. 2P	15
E x. 2Q	30
E x. 2R	4
E x. 2S	3
E x. 2T	31
E x. 2U	39
E x. 2V	9
E x. 2W	13
E x. 2X	22
E x. 2Y	12

10

20

30

40

【 0 0 5 3 】

【 表 2 】

表の続き

50

Ex. 2Z	66
Ex. 2AA	56
Ex. 2BB	19
Ex. 2CC	29
Ex. 2DD	156
Ex. 2EE	23
Ex. 2FF	15
Ex. 2GG	22
Ex. 2HH	18
Ex. 2II	44
Ex. 2JJ	94
Ex. 2KK	28
Ex. 2LL	61
Ex. 2MM	22
Ex. 3	124
Ex. 4A	24
Ex. 4B	35
Ex. 4C	83
Ex. 4D	114
Ex. 5	36

10

20

30

【0054】

式Iの化合物およびそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩のDPP-IV阻害の能力は、Clin. EXP. Immunol., Vol. 89, Pgs. 192-197 (1992)中の "Involvement of dipeptidylpeptidase IV in an in vivo immune response" と題する論文で Kubota らによって説明されたアッセイの改変版を採用して、ヒトおよびラットの血中のDPP-IV活性に対する試験化合物の効果を測定することによっても証明し得る。簡単に述べると、5μlの血を96ウェル平底マイクロタイタープレート (Falcon) に添加し、続いてインキュベーション緩衝液 (25mM HEPES、140mM NaCl、1%RIA-グレードBSA、pH7.8) 中の80mM MgCl₂を5μl添加した。室温、60分間のインキュベーションの後、0.1mMの基質 (H-グリシン-アロリン-AMC; AMCは、7-アミノ-4-メチルクマリンである) を含有するインキュベーション緩衝液10μlを添加して反応を開始させた。プレートをアルミ箔で覆い (または暗所に置き) 室温で20分間インキュベートした。20分間の反応の後、Cytofluor 2350 fluorimeter (励起380nm、放射460

40

50

nm：感度設定4）を使用して蛍光を測定した。試験化合物は、典型的に2μlの添加物として添加し、アッセイ緩衝液の体積は13μlに減らした。遊離AMCの蛍光-濃度曲線は、アッセイ緩衝液中の0-50μMのAMC溶液を使用して生成させた。生成した曲線は直線状であり、基質消費（切断されたnmol/分の触媒活性）の補間に使用した。上述のアッセイのように、IC₅₀として表現される、DPP-IV阻害因子としての試験化合物の有用性は、4パラメーターのロジスティック関数を使用し、8点を採って用量反応曲線から算出した。

【0055】

次のIC₅₀が得られた：

【表3】

化合物	ヒト血漿DPP-IV(nM)	ラット血漿DPP-IV(nM)
Ex. 1	30	6
Ex. 2A	10	5
Ex. 2B	59	11
Ex. 2C	50	25
Ex. 2D	93	71
Ex. 2E	27	19
Ex. 2F	46	37

10

20

【0056】

【表4】

表の続き

E x. 2 G	1 5 3	1 1 1
E x. 2 H	7 9	4 6
E x. 2 I	7 3	3 1
E x. 2 J	4 2 1	4 9
E x. 2 K	3 0 5	3 8
E x. 2 L	9	4
E x. 2 M	1 0	6
E x. 2 N	1 0	5
E x. 2 O	8	9
E x. 2 P	1 6	1 1
E x. 2 Q	3 8	3 8
E x. 2 R	2 3	1 5
E x. 2 S	4	2
E x. 2 T	2 6	3 7
E x. 2 U	2 7	1 4
E x. 2 V	2 8	1 1
E x. 2 W	1 9	7
E x. 2 X	4 7	2 0
E x. 2 Y	1 2 4	3 7
E x. 2 Z	1 2 2	8 8
E x. 2 A A	3 3	1 6
E x. 2 B B	3 8	1 3
E x. 2 C C	3 8	2 1
E x. 2 D D	6 6	3 8
E x. 2 E E	1 5 0	4 6

10

20

30

40

【 0 0 5 7 】

【 表 5 】

表の続き

Ex. 2FF	94	42
Ex. 2GG	20	10
Ex. 2HH	18	10
Ex. 2II	37	12
Ex. 2JJ	45	5
Ex. 2KK	38	12
Ex. 2LL	649	123
Ex. 2MM	71	58
Ex. 3	204	107
Ex. 4A	48	20
Ex. 4B	77	31
Ex. 4C	68	48
Ex. 4D	104	59
Ex. 5	5	4

10

20

【0058】

DPP-IV阻害能力の観点から、式Iの化合物および相應するそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩は、DPP-IV阻害に係わる症状の処置に有用である。上記の学術的知見に基づき、本明細書で開示する化合物がインシュリン非依存性糖尿病、関節炎、肥満症、同種移植およびカルシトニン骨粗症などの症状の処置に有用であることが期待される。これに加えて、グルカゴン様ペプチド（GLP-1やGLP-2など）の役割およびDPP-IV阻害とそれらの関連性に基づき、本明細書で開示する化合物が、例えば鎮静または不安緩解作用を奏するのに、または外科手術後の異化作用変化およびストレスへのホルモン反応を和らげるのに、または心筋梗塞後の死亡率および患者率を低下させるのに、またはGLP-1および/またはGLP-2レベルに係わり得る、上記の作用に関連する症状の処置に有用であることが期待される。

30

【0059】

特に、例えば、式Iの化合物および相應するそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩は、経口グルコース負荷（challenge）に対する初期インシュリン反応を改善し、それゆえにインシュリン非依存性糖尿病の処置に有用である。式Iの化合物および相應するそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩の経口グルコース負荷に対する初期インシュリン反応の改善能力は、次の方法に従って、インシュリン耐性ラットで測定し得る：

40

【0060】

2-3週間高脂肪餌（飽和脂肪=57%のカロリー）を与えた雄のSprague-Dawleyラットを試験日に約2時間絶食させ、7-10のグループに分け、カルボキシメチルセルロース中の試験化合物10μmol/kgを経口投与した。グルコース投与（1g/kg、経口）10分前に試験化合物の各々を10μmol/kgで経口投与し、実験中に血DPP-IV活性の阻害を有意に導いた。例えば、グルコース投与（1g/kg、経口）10分前に10μmol/kg（n=7-8）で経口投与された例2Nの化合物は、実験中に血DPP-IV活性の阻害を80%導いた。様々な時点で常設（control）

50

ronic) 静脈カテーテルから得られた血液試料を、血 グルコース濃度について分析した。血 グルコース曲線下の面積を、媒体 (vehicle) 処置対照動物のものと比較した減少%として、データを表した。次の結果が得られた:

【0061】

【表6】

化合物	10 μ mol/kg (p=0.01) での 血漿グルコース増大 (excursion) の減少
Ex. 2N	39%

10

【0062】

DPP-IV阻害に係わる症状の処置に採用すべき式Iの化合物および相応するそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩の正確な用量は、宿主 (host)、処置する症状の性質および重篤度、投与様式および採用する特定の化合物を含む、数個の要因によって決まる。しかしながら、一般に、式Iの化合物または相応する医薬的に許容し得る酸付加塩を、経腸的 (例えば、経口) または非経腸的 (例えば、静脈内) に、好ましくは経口で、1日用量0.002-5、好ましくは0.02-2.5mg/kg体重で、あるいは殆どの大きい霊長類には1日用量0.1-250、好ましくは1-100mgで投与するとき、DPP-IV阻害に係わる症状は効果的に処置される。典型的な経口用量単位は、0.01-0.75mg/kg、1日1ないし3回である。通常、最初に小用量を投与し、処置下にある宿主にとっての最適用量を決定するまで、用量を徐々に増加させる。用量の上限は、副作用によって制限され、処置する宿主への試行により決定できる。

20

【0063】

式Iの化合物および相応するそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩は、1種またはそれ以上の医薬的に許容し得る担体、そして、場合により、1種またはそれ以上の従来の医薬的アジュバントと組合せてもよく、全体として、例えば錠剤、カプセル剤、キャプレッツなどの形態で経口的に、あるいは滅菌注射可能液剤または懸濁剤の形態で非経腸的に投与し得る。経腸および非経腸組成物は、従来の手法で調製し得る。

30

【0064】

式Iの化合物および相応するそれらの医薬的に許容し得る酸付加塩は、DPP-IV阻害に係わる症状の処置に効果的な量の活性物質を含有する経腸および非経腸医薬組成物に製剤し得、そのような組成物は、単位用量形態であり得、そして医薬的に許容しうる単体を含み得る。

【0065】

式Iの化合物 (下位範囲 (subscope) の各々および実施例のものを含む) は、鏡像異性体の純粋な形態 (例えば、ee>98%、好ましくは>99%) か、あるいはR鏡像異性体と共に (例えばラセミ体で)、投与し得る。上記の用量範囲は、式Iの化合物に基づいている (R鏡像異性体の量を除外する)。

40

【0066】

本発明はさらに、式Iの化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩および少なくとも1種の別の抗糖尿病物質 (例えば、1または2種の異なる抗糖尿病物質) またはそれらの医薬的に許容し得る塩を各々含む組合せ、特に組合せた調製物または医薬組成物に言及する。

【0067】

適する抗糖尿病物質は、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ (PTPase) の阻害因子のようなインシュリンシグナル伝達経路調整因子、非低分子模倣化合物およびグルタミナーフルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) 阻害因子、グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) 阻害因子、フルクトース-1,6-ビ

50

スホスフターゼ (F-1, 6-BPase) の阻害因子、グリコーゲンホスフターゼの阻害因子 (GP)、グルカゴン受容体アンタゴニストおよびホスホエノールビルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 阻害因子のような、調節異常の肝グルコース産生に作用する化合物、ビルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ (PDHK) 阻害因子、インシュリン感受性増強因子、インシュリン分泌増強因子、 α -グルコシターゼ阻害因子、胃内容排出阻害因子、インシュリン、および α 2-アドレナリンアンタゴニストからなる群から、同時、分離または連続使用のために選択される。

【0068】

「PTPase阻害因子」の例は、米国特許番号第6,057,316号、米国特許番号第6,001,867号、WO99/58518、WO99/58522、WO99/46268、WO99/46267、WO99/46244、WO99/46237、WO99/46236、WO99/15529およびPoucheletらによってMol. Cell Biochem. 1998, 188, 73-80で開示されたものを含むが、これらに限定されるわけではない。

【0069】

「非低分子模倣化合物」の例は、Science 1999, 284: 974-97, 特にL-783, 281, およびWO99/58127、特にCLX-901で開示されたものを含むが、これらに限定されるわけではない。

「GFAT阻害因子」の例は、Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77で開示されたものを含むが、これらに限定されるわけではない。

【0070】

本明細書で使用する用語「G6Pase阻害因子」は、G6Paseの活性を低減または阻害することにより肝臓の糖新生を低減または阻害する化合物または組成物を意味する。そのような化合物の例は、WO00/14090、WO99/40062、WO98/40385、EP682024およびDiabetes 1998, 47, 1630-1636に開示されている。

【0071】

本明細書で使用する用語「F-1, 6-BPase阻害因子」は、F-1, 6-BPaseの活性を低減または阻害することにより肝臓の糖新生を低減または阻害する化合物または組成物を意味する。そのような化合物の例は、WO00/14095、WO99/47549、WO98/39344、WO98/39343およびWO98/39342に開示されている。

【0072】

本明細書で使用する用語「GP阻害因子」は、GPの活性を低減または阻害することにより肝臓の糖新生を低減または阻害する化合物または組成物を意味する。そのような化合物の例は、EP978279、米国特許番号第5998463号、WO99/26659、EP846464、WO97/31901、WO96/39384、WO9639385に開示されており、そして特にProc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 1776-1781に記載のCP-91149である。

【0073】

本明細書で使用する用語「グルカゴン受容体アンタゴニスト」は、特にWO98/04528に記載の化合物、特にBAY27-9955、およびBioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918に記載の化合物、特にCP1-99, 7112、J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157に記載の化合物、特にNNC92-1687、およびJ. Biol Chem. 1999, 274: 8694-8697に記載の化合物、特にL-168, 049、並びにUS5, 880, 139、WO99/01423、US5, 776, 954、WO98/22109、WO98/22108、WO98/21957およびWO97/16442に開示されている化合物に関連する。

10

20

30

40

50

【0074】

本明細書で使用する用語「PEPCK阻害因子」は、PEPCKの活性を低減または阻害することにより肝臓の糖新生を低減または阻害する化合物または組成物を意味する。そのような化合物の例は、米国特許番号第6,030,837号およびMol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99に開示されている。

【0075】

本明細書で使用する用語「PDHK阻害因子」は、ヒルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害因子を意味し、J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746においてAickelerらにより開示された化合物が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0076】

本明細書で使用する用語「インシュリン感受性増強因子」は、インシュリンに対する組織の感受性を増強する任意かつ全ての薬理的に活性な化合物を意味する。インシュリン感受性増強因子には、例えばGSK-3阻害因子、レチノイドX受容体アゴニスト、ペクター-3ARのアゴニスト、UCPのアゴニスト、抗糖尿病チアソリジンジオン（グリタゾン（glitazones））、非グリタゾン型PPAR γ アゴニスト、二重PPAR γ /PPAR α アゴニスト、抗糖尿病パナジウム含有化合物およびビグアニド、例えばメトホルミン、が含まれる。

【0077】

インシュリン感受性増強因子は、好ましくは、抗糖尿病チアソリジンジオン、抗糖尿病パナジウム含有化合物およびメトホルミンからなる群から選択される。ある実施態様では、インシュリン感受性増強因子はメトホルミンである。

20

「GSK-3阻害因子」の例には、WO00/21927およびWO97/41854に開示のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0078】

「RXRアゴニスト」は、RXRホモ二量体またはヘテロ二量体と組合せるとRXRの転写制御活性を増加させる、化合物または組成物を意味する。出典明示により本明細書の一部とする米国特許番号第4,981,784号、第5,071,773号、第5,298,429号、第5,506,102号、WO89/05355、WO91/06677、WO92/05447、WO93/11235、WO95/18380、PCT/US93/04399、PCT/US94/03795およびCA2,034,220に記載または開示されている、「共トランスフェクション」または「シーストランス」アッセイを含むが、これらに限定されるわけではない、当業者に既知のアッセイにより、この作用は測定される。RXRアゴニストには、RXRをRARよりも選択的に活性化する化合物（即ち、RXRの特異的アゴニスト）、およびRXRとRARの両方を活性化する化合物（即ち、総（pan）アゴニスト）が含まれるが、これらに限定されるわけではない。また、ある細胞の状況ではRXRを活性化するが、他の状況では活性化しない化合物（即ち、部分アゴニスト）も含まれる。

30

【0079】

次の論文、特許および特許出願に開示または記載されている、RXRアゴニスト活性を有する化合物は、出典明示により本明細書の一部とする：米国特許第5,399,586号および第5,466,861号、WO96/05165、PCT/US95/16842、PCT/US95/16695、PCT/US93/10094、WO94/15901、PCT/US92/11214、WO93/11755、PCT/US93/10166、PCT/US93/10204、WO94/15902、PCT/US93/03944、WO93/21146、仮出願60,004,897および60,009,884、Boehm, et al. J. Med. Chem. 38(16):3146-3155, 1994、Boehm, et al. J. Med. Chem. 37(18):2930-2941, 1994、Antras et al., J. Biol. Chem. 266:1157-1161(1991)、Salazar-Olivo et

40

50

al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 204:157-263 (1994) および Safanova, Mol. Cell. Endocrin. 104:201-211 (1994).

【0080】

RXR特異的アゴニストには、LG100268（即ち、2-[1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-シクロプロピル]-ヒリジン-5-カルボン酸）およびLGD1069（即ち、4-[(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-カルボニル]-安息香酸）、並びに類似体、誘導体およびこれらの医薬的に許容し得る塩が含まれるが、これらに限定されるわけではない。LG100268およびLGD1069の構造と合成は、出典明示により本明細書の一部とする Boehm, et al., J. Med. Chem. 38(16):3146-3155, 1994 に開示されている。総アゴニストには、ALRT1057（即ち、9-シスレチノイン酸）、および類似体、誘導体およびこれらの医薬的に許容し得る塩が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0081】

「ベーター3ARのアゴニスト」の例には、CL-316, 243 (Lederle Laboratories) およびWO99/29672、WO98/32753、WO98/20005、WO98/09625、WO97/46556、WO97/37646 および米国特許番号第5,705,515号に開示のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0082】

本明細書で使用する用語「UCPのアゴニスト」は、UCP-1、好ましくはUCP-2、より好ましくはUCP-3のアゴニストを意味する。UCPは、Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) PP. 79-82 (1997) に開示されている。そのようなアゴニストは、UCPの活性を増加させる化合物または組成物である。

【0083】

抗糖尿病チアソリジンジオン（グリタゾン）は、例えば、(8)-((3, 4-ジヒドロ-2-(フェニル-メチル)-2H-1-ベンゾヒラン-6-イル)メチル-チアソリジン-2, 4-ジオン（エングリタゾン(enaglizone)）、5-([4-(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサソリル)-1-オキソプロピル)-フェニル]-メチル)-チアソリジン-2, 4-ジオン（ダルグリタゾン(darglitazone)）、5-([4-(1-メチル-シクロヘキシル)メトキシ]-フェニル)メチル)-チアソリジン-2, 4-ジオン（シグリタゾン(ciglitazone)）、5-([4-(2-(1-インドリル)エトキシ)フェニル]メチル)-チアソリジン-2, 4-ジオン（DRF2189）、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサソリル)-エトキシ]}ベンジル}-チアソリジン-2, 4-ジオン（BM-13, 1246）、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアソリジン-2, 4-ジオン（AY-31637）、ビス{4-[(2, 4-ジオキソ-5-チアソリジニル)-メチル]フェニル}メタン（YM268）、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサソリル)-2-ヒドロキシエトキシ]}ベンジル}-チアソリジン-2, 4-ジオン（AD-5075）、5-[4-(1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ)-ベンジル]-チアソリジン-2, 4-ジオン（DN-108）、5-([4-(2-(2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)エトキシ)フェニルメチル]-チアソリジン-2, 4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-フェニルスルホニル)チアソリジン-2, 4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-(4-フルオロフェニルスルホニル)チアソリジン-2, 4-ジオン、5-([4-(2-(メチル-2-ヒリジニル-アミノ)-エトキシ)フェニル]メチル)-チアソリジン-2, 4-ジオン（ロジグリタゾン(

rosi⁹l¹itazone))、5-([4-(2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ)フェニル]-メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン (ピオグリタゾン (Pio⁹l¹itazone))、5-([4-(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ)-フェニル]-メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン (トログリタゾン (tro⁹l¹itazone))、5-[6-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (MCC555)、5-([2-(2-ナフチル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン (T-174) および 5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)ベンズアミド (KRP297) である 10

【0084】

グリタゾンの5-([4-(2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ)フェニル]-メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン (ピオグリタゾン、EP0 193 256 A1)、5-([4-(2-(メチル-2-ピリジニル-アミノ)-エトキシ)フェニル]メチル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン (ロジグリタゾン、EP0 306 228 A1)、5-([4-(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ)-フェニル]-メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン (トログリタゾン、EP 0 139 421)、(8)-((3, 4-ジヒドロ-2-(フェニル-メチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)メチル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン (エングリタゾン、EP 0 207 605 B1)、5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)ベンズアミド (KRP297、JP10087641-A)、5-[6-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (MCC555、EP0 604 983 B1)、5-([4-(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキサゾピル)-フェニル]-メチル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン (ダルグリタゾン、EP0 332 332)、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン (AY-31637、US 4, 997, 948)、5-([4-(1-メチル-シクロヘキシル)メトキシ)-フェニル]メチル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン (シグリタゾン、US 4, 287, 200) は、各物質の後ろの括弧内に引用した文献中に、それぞれ一般的かつ特別に、それぞれ特に化合物の請求項および実施例の最終生成物に開示されており、最終生成物の内容、医薬調製物および請求項を、これらの刊行物を参照して本出願の一部とする。DRF2189および5-([4-(2-(2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)エトキシ)フェニル]メチル)-チアゾリジン-2, 4-ジオンの調製は、B. B. Lokra⁹ et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; 1627頁および1628頁の例2dおよび3gに記載されている。5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-フロビニル]-5-フェニルスルホニル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン、およびAがフェニルエチニルである、こゝで言及される他の化合物の調製は、J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091 に記載の方法に従って実行できる。 30 40

【0085】

特に、MCC555は、EP 0 604 983 B1の49頁、30ないし45行に開示のようにして処方でき、エングリタゾンは、EP 0 207 605 B1の6頁52行ないし7頁6行に開示のように、または24頁の実施例27もしくは28を模倣して、そしてダルグリタゾンおよび5-([4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-エトキシ]]ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン (BM-13, 1246)は、EP 0 332 332 B1の8頁、42行ないし54行に開示のようにして処方できる。AY-31637は、US 4, 997, 948の4段、32行ないし51行に開示のように、そしてロジグリタゾンは、EP0 306 228 A1の9頁、32行な 50

いし40行に開示のようにして、好ましくは後者はそのマレイン酸塩として、投与できる。ロシグリタソンは、例えば、AVANDIA（登録商標）の商標で市販の形態で投与できる。トログリタソンは、例えばRezoilin（登録商標）、PRELAY（登録商標）、ROMOZIN（登録商標）（英国）またはNOSCAL（登録商標）（日本）の商標で市販の形態で投与できる。ピオグリタソンは、EP 0 193 256 A1の実施例2に開示のように、好ましくは一塩酸塩形態で投与できる。個々の患者の必要に応じて、ピオグリタソンをACTOS（登録商標）の商標で市販の形態で投与することが可能である。シグリタソンは、例えば、US 4, 287, 200の実施例13に開示のようにして処方できる。

【0086】

非グリタソン型PPARYアゴニストは、特にN-（2-ベンゾイルフェニル）-レーチロシン類似体、例えば、GI-262570およびJTT501である。

本明細書で使用用語「二重PPARY/PPARアゴニスト」は、同時にPPARYとPPAR α のアゴニストである化合物を意味する。好ましい二重PPARY/PPARアゴニストは、特に ω -[（オキソキナゾリニルアルコキシ）フェニル]アルカン酸およびその類似体、ことさらにWO99/08501に記載の化合物DRF-554158およびFukuin Diabetes 2000, 49(5), 759-767に記載の化合物NC-2100である。

【0087】

好ましくは、抗糖尿病バナジウム含有化合物は、二座一塩基のキーラント（chelant）の生理的に許容できるバナジウム錯体であり、当該キーラントは α -ヒドロキシピロンまたは α -ヒドロキシピリジノン、特に実施例を出典明示により本明細書の一部とするUS5, 866, 563の実施例に記載のもの、またはその医薬的に許容し得る塩である。

【0088】

メトホルミン（ジメチルジグアニド）およびその塩酸塩の調製は、周知であり、Weiner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794で最初に開示された。メトホルミンは、例えばGLUCOPHAGE（登録商標）の商標で市販の形態で投与できる。

【0089】

インシュリン分泌増強因子は、 β 細胞からのインシュリン分泌を促進する特性を有する、薬理的に活性な化合物である。インシュリン分泌増強因子の例には、グルカゴン受容体アンタゴニスト（上述）、スルホニル尿素誘導体、インクレチン（incretin）ホルモン、特にグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）またはGLP-1アゴニスト、 β -細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト、並びに抗糖尿病フェニル酢酸誘導体、抗糖尿病D-フェニルアラニン誘導体およびT. Page et al in Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468に記載のBT867582のような短期作用インシュリン分泌促進薬が含まれる。

【0090】

スルホニル尿素誘導体は、例えば、グリソキセピド（glisoxepid）、グリブライド（gliburide）、グリベンクラミド（glibenclamide）、アセトヘキサミド、クロロプロパミド（chloropropamide）、グリホルヌリド（glibornuride）、トルブタミド、トラサミド、グリピジド（glipizide）、カルブタミド、グリキドン（gliquidone）、グリヘキサミド（glimepiride）、フェンブタミド（phenbutamide）またはトルシクラミド（toliclamide）；そして好ましくはグリメピリド（glimepiride）またはグリクラジドである。トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリホルヌリド、グリキドン、グリソキセピドおよびグリメピリドは、例えば、各々RAS TINON HOECHST（登録商標）、AZUGLUCON（登録商標）、DIAMICRON（登録商標）、GLUBORID（登録商標）、GLURENORM（登録商

10

20

30

40

50

標)、PRO-DIABAN(登録商標)およびAMARYL(登録商標)の商標で市販されている形態で投与できる。

【0091】

GLP-1は、例えばW. E. SchmidtらによりDiabetologia 28, 1985, 704-707に、そしてUS5, 705, 483に記載された向インシュリン性(insulinotropic)タンパク質である。本明細書で使用する用語「GLP-1アゴニスト」は、特にUS5, 120, 712, US5, 118, 666, US5, 512, 549, WO91/11457およびC. OrskovらによりJ. Biol. Chem. 264 (1989) 12826に開示されているGLP-1(7-36)NH₂の変異体および類似体を意味する。用語「GLP-1アゴニスト」には、特に、カルボキシ末端アミド官能性のArg³⁶が、GLP-1(7-36)NH₂分子の37番目の位置でGlyに置き換えられているGLP-1(7-37)のような化合物およびその変異体および類似体が含まれ、それには、GLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、アセチルLYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)および、特にGLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、MET⁸-GLP-1(7-37)および4-イミダゾプロピオニル-GLP-1が含まれる。また、特に好ましいのは、GreinerらによりDiabetologia 1999, 42, 45-50に記載されたGLPアゴニスト類似体エキセジン-4(exendin-4)である。

【0092】

本明細書で使用する用語「β-細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト」は、WO00/78726に、そして例えばPMS812などの、WanらによりJ. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89に記載されたもののような化合物を意味する。

【0093】

抗糖尿病フェニル酢酸誘導体は、好ましくはリバグリニド(repaglinide)またはその医薬的に許容し得る塩である。

最も好ましくは、抗糖尿病D-フェニル酢酸誘導体は、ナテグリニド(nateglinide)またはその医薬的に許容し得る塩である。

【0094】

ナテグリニド(N-[(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル) -カルボニル] -D-フェニルアラニン、EP196222およびEP526171)およびリバグリニド((S)-2-エトキシ-4-{2-[(3-メチル-1-[2-(1-ヒペリジニル)フェニル]アチル]-アミノ]-2-オキソエチル}安息香酸、EP0147850A2、特に61頁の実施例11、およびEP0207331A1)は、各物質の後ろの括弧内に引用した文献中に、それぞれ一般的かつ特別に、それぞれ特に化合物の請求項および実施例の最終生成物に開示されており、最終生成物の内容、医薬調製物および請求項を、これらの刊行物を参照して本出願の一部とする。本明細書で使用するナテグリニドの用語は、EP0526171B1またはUS5, 488, 510に各々開示されているもののように、結晶変形(多形)を含む。これらの内容、特に、請求項8ないし10の内容並びにに相應するB型結晶変形の参照文献を、出典明示により本出願の一部とする。本発明では、好ましくはBまたはH型、より好ましくはH型を使用する。リバグリニドは、例えばNOVONORM(登録商標)の商標で市販されている形態で投与できる。ナテグリニドは、例えばSTARLIX(登録商標)の商標で市販されている形態で投与できる。

【0095】

α-グルコシダーゼ阻害因子は、吸収不可能な炭水化物複合体を吸収可能な単糖に解体する小腸のα-グルコシダーゼ酵素を阻害する、薬理的に活性な化合物である。そのような化合物の例は、アカルボース(acarbose)、N-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル)バリオールアミン(valiolumine)(ボグリボース(voglibose))

b o s e)) および 1-デオキシノジリマイシン (d e o x y n o j i r i m y c i n) 誘導体ミグリトール (m i g r i t o l) である。アカルボースは、4", 6"-ジデオキシ-4"-[(1 S) - (1, 4, 6/5) -4, 5, 6-トリヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-2-シクロヘキシニルアミノ] マルトトリオースである。アカルボースの構造は、O-4, 6"-ジデオキシ-4"-{ [1 S, 4 R, 5 S, 6 S] -4, 5, 6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキセン-1-イル}-アミノ}- α -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-D-グルコピラノースとして記載のものと同様である。アカルボース (US 4, 062, 950 および EP 0 226 121) は、括弧内に引用した文献中に、一般的かつ特別に、特に化合物の請求項および実施例の最終生成物に開示されており、最終生成物の内容、医薬調製物および請求項を、これらの刊行物を参照して本出願の一部とする。個々の患者の必要に応じて、アカルボースを、例えば GLUCOBAY (登録商標) の商標で市販の形態で投与することが可能である。ミグリトールは、例えば DIABETABOL 50 (登録商標) の商標で市販の形態で投与できる。

α -グルコシターゼ阻害因子は、好ましくは、アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールからなる群から選択される。

【0096】

GLP-1 以外の胃内容排出阻害因子の例には、J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85 (3), 1043-1048 に記載のもの、特に CCK-8、および Diabetes Care 1998; 21: 897-893 に記載のもの、特にアミリンおよびその類似体、例えば プラムリントド (Pramlintide) が含まれるが、これらに限定されるわけではない。アミリンは、O. G. Kolterman 氏によって Diabetologia 39, 1996, 492-499 にも記載されている。

【0097】

「 α_2 -アドレナリンアンタゴニスト」の例には、Diabetes 36, 1987, 216-220 に記載のミダグリゾール (midaglizole) が含まれるが、これに限定されるわけではない。

【0098】

引用した特許文献に開示されている、相応する立体異性体並びに相応する多形、例えば結晶変形も、同様に含まれる。

【0099】

本発明の非常に好ましい実施態様では、さらなる抗糖尿病化合物は、ナテグリニド、リバグリニド、メトホルミン、ロジグリタゾン、ビオグリタゾン、トログリタゾン、グリソキセビド、グリアリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロフロバミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラサミド、グリビジド、カルブタミド、グリキドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメビリドおよびグリクラジド、またはそのような化合物の医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される。最も好ましいのは、各々ナテグリニド、リバグリニドまたはメトホルミンであり、さらに、各々ビオグリタゾン、ロジグリタゾンまたはトログリタゾンである。

【0100】

コード番号、一般名または商品名で同定される活性物質の構造は、標準的大要「The Merck Index」の現行版、または例えば Patents International (例えば、IMS World Publications) などのデータベースから入手し得る。これらの相応する内容を、出典明示により本明細書の一部とする。当業者は誰でも、これらの参照文献に基づいて活性物質を同定することができ、同様に製造でき、そして医薬的指標および特性を、インビトロおよびインビボの両方で標準的な試験モデルで試験することができる。

【0101】

特に、ジペプチジルペプチターゼ-IV (DPP-IV) が係わる症状、特に糖尿病、こ

10

20

30

40

50

とさらに2型糖尿病、グルコース耐性不全（IGT）の症状、損なわれた空腹時血 グルコースの症状、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、肥満症および骨粗 症、同種移植およびカルシトニンの予防、進行の遅延、または処置において、本発明による組合せを、そのような症状の予防、進行の遅延、または処置のために使用でき、美容的に有益な体重減少をもたらすために、乳動物の美容的処置用のそのような組合せを使用できる。

【0102】

関連分野の当業者は、前述および後述の治療的指数および有益な効果を立証するために、適切な動物試験モデルを十分に選択できる。

【0103】

本発明は、さらに、同時、分離または連続的使用のための指示書と共に、本発明による化合物または本発明による組合せを含む、商業用パッケージに関するものである。 10

【0104】

次の実施例は、本発明に包含される代表的な化合物およびその合成を示す。しかしながら、これらは例示説明目的だけのためであることを、明確に理解すべきである。

【0105】

実施例1

1-[[[2-[(5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ピロリジン-塩酸塩

A. 1-クロロアセチル-2-(8)-シアノピロリジン

機械的に攪 したクロロアセチル塩化物20.0g (180.0mmol)および炭酸 20
カリウム97g (0.70mmol)のテトラヒドロフラン溶液150mLを、1-ピロリジンアミド20.0g (180.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液500mLに、45分間かけて滴下して添加した。次いで、この反応物を室温でさらに2時間、機械的に攪 した。次いで、カリウム塩を除去するために反応物を 過し、 過物を Na_2SO_4 で乾燥させた。次いで、 Na_2SO_4 を 過して除去し、この無色の 過物に、トリフルオロ酢酸無水物(25.0mL, 0.180mmol)を一度に添加した。次いで、反応物を1時間室温で磁氣的に攪 し、生じた透明な黄色/ 色の溶液をロトバップ(トロセオヴァP)で濃縮した。濃縮油に酢酸エチルを添加して過剰のトリフルオロ酢酸無水物を除去し、ロトバップで再濃縮した。この除去操作を、3回実施した。

【0106】

生じた油を、酢酸エチルと水との間で分配した。次いで生成物を酢酸エチルに抽出し、次いで水相を酢酸エチルで2回洗浄した。次いで、合わせた有機相を水と塩水で続けて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、 過および濃縮して、1-クロロアセチル-2-(8)-シアノピロリジンを黄色固体として得た。

あるいは、例えば2-エチル-ヘキサノ酸/水素化ナトリウムなどの混合物を塩基として使用して、反応を実行し得た。

【0107】

B. 遊離塩基形態の表題化合物の調製

CH_2Cl_2 60 mlが入った200mlのフラスコに、1.85g (9.27mmol)の2-[[[2-[(5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノピロリジンおよび3.95gの K_2CO_3 を添加し、混合物を氷槽中で冷却した。この冷却混合物に、 CH_2Cl_2 30mlに溶解した、A)で調製した上記の塩化物化合物1.20g (7.14mmol)をやっくりと添加した。生じた混合物を、室温で2日間攪 した。次いで K_2CO_3 を 過で除去し、 過物をロトバップで濃縮した。次いでSIMS/BiosearchのF155kクロマトグラフィ-システムを採用し、塩化メチレン中の3%メタノール溶液を溶離剤として用いて、未加工形態をシリカゲル上で精製し、遊離塩基形態の表題化合物を、粘着性黄色固体として得た。 40

【0108】

C. 表題化合物の調製

上記B)で調製した遊離塩基化合物を乾燥テトラヒドロフラン20mlに溶解した後、溶 50

液中に塩化水素ガスを20秒間通気した。反応物を5分間攪し、ロトバフで、次いで真空ポンプで濃縮し、表題化合物を、融点164°-166℃のオフホワイト色の固体として得た。¹³C NMR (PPM) = 119, 17。

【0109】

実施例2

本質的に実施例1に従い、その中のアミンを等量の上記または市販の

a) 1-[2-[(5-シアノ-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

b) 1-[2-[(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

c) 1-[2-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

d) 1-[2-[(3-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

e) 1-[2-[(4-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

f) 1-[2-[(3,5-ジクロロ-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

【0110】

g) 1-[2-[(3-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

h) 1-[2-[(2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

i) 1-[2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

j) 1-[2-[(ジイソプロピルアミノ)カルボニル]アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

k) 1-[2-[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミン；

l) 1-[4-[(5-シアノ-2-ピリジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

【0111】

m) 1-[4-[(フェニルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

n) 1-[4-[(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]アミン；

o) 1-[4-[[4-トリフルオロメチル]-2-ピリミジニル]アミノ]シクロヘキシル]アミン；

p) 1-[4-[(3-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

q) 1-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]シクロヘキシル]アミン；

r) 1-[4-[(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

【0112】

s) 1-[4-[(2-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

t) 1-[4-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

u) 1-[4-[(2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

v) 1-[4-[(2-ベンゾチアソリル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

w) 1-[4-[(4-シアノフェニル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

x) 1-[4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル]アミン；

【0113】

10

20

30

40

50

ノ) 1- [4- [(5-クロロ-2-ベンゾチアソリル) アミノ] シクロヘキシル] アミン;

エ) 1- [4- [[(4-トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル] アミノ] シクロヘキシル] アミン;

aa) 1- [4- [(2-チエニル) スルホニル] アミノ] シクロヘキシル] アミン;

bb) 1- [2- (4-フルオロフェニル) -1, 1-ジメチルエチル] アミン (市販);

;

cc) 1- (1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル) アミン (市販);

dd) 1- (4-ベンチルビシクロ [2, 2, 2] オクター-1-イル) アミン (市販);

【0114】

ee) 1- [4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] シクロヘキシル] アミン;

ff) 1- [[4- [4- (クロロフェノキシ)] シクロヘキシル] アミン;

gg) 1- [4- [(3-トリフルオロメチル) フェノキシ] シクロヘキシル] アミン;

hh) 1- [4- (3-クロロフェノキシ) シクロヘキシル] アミン;

ii) 1- [1- [(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -4-ビベリジニル] アミン;

jj) 1- [1- [(ジイソプロピルアミノ) カルボニル] -4-ビベリジニル] アミン;

【0115】

kk) 1- [1- (4-フェニル-2-チアソリル) -4-ビベリジニル] アミン;

ll) 1- [1- [4- (4-クロロフェニル) -2-チアソリル] -4-ビベリジニル] アミン; および

mm) 1- [1- [4- (4-メトキシフェニル) -2-チアソリル] -4-ビベリジニル] アミン、

と置き換え、次の生成物を塩酸塩として得たか、または実施例1の(C)を実施しなかった場合、遊離塩基として得た:

【0116】

A) 1- [[[2- [(5-シアノ-2-ビリジニル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル] アミノ] アセチル] -2-シアノ- (8) -ビロリジン遊離塩基、白色固体 (融点 = 47° - 49℃, ^{13}C NMR δ 118, 87 PPM (CN)) として;

B) 1- [[[2- [(5-トリフルオロメチル-2-ビリジニル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル] アミノ] アセチル] -2-シアノ- (8) -ビロリジン二塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点 = 170° - 172℃, ^{13}C NMR δ 119, 31 PPM (CN)) として;

C) 1- [[[2- [(4-メチルベンゾイル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル] アミノ] アセチル] -2-シアノ- (8) -ビロリジン遊離塩基、白色固体 (融点 = 40° - 42℃, ^{13}C NMR δ 118, 11 PPM (CN)) として;

D) 1- [[[2- [(3-クロロ-2-ビリジニル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル] アミノ] アセチル] -2-シアノ- (8) -ビロリジン二塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点 = 144° - 146℃, ^{13}C NMR δ 118, 21 PPM (CN)) として;

【0117】

E) 1- [[[2- [(4-トリフルオロメチル-2-ビリジニル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル] アミノ] アセチル] -2-シアノ- (8) -ビロリジン遊離塩基、白色固体 (融点 = 38° - 40℃, ^{13}C NMR δ 119, 57 PPM (CN)) として;

F) 1- [[[2- [(3, 5-ジクロロ-2-ビリジニル) アミノ] -1, 1-ジメチルエチル] アミノ] アセチル] -2-シアノ- (8) -ビロリジン二塩酸塩、白色固体 (融点 = 108° - 110℃, ^{13}C NMR δ 119, 34 PPM (CN)) として;

;

10

20

30

40

50

G) 1-[[[2-[(3-トリフルオロメチル-2-ビリジニル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点=112°-114℃、 ^{13}C NMR δ 118.18 PPM (CN))として;

H) 1-[[[2-[(2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (融点=225°-227℃、 ^{13}C NMR δ 119.24 PPM (CN))として;

【0118】

I) 1-[[[2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色結晶性固体 (融点=121°-123℃、 ^{13}C NMR δ 119.34 PPM (CN))として;

J) 1-[[[2-[[[ジイソプロピルアミノ]カルボニル]アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (融点=128°-130℃、 ^{13}C NMR δ 118.10 PPM (CN))として;

K) 1-[[[2-[[[4-クロロフェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、黄色固体 (融点=112°-114℃、 ^{13}C NMR δ 119.67 PPM (CN))として;

【0119】

L) 1-[[[4-[(5-シアノ-2-ビリジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (融点=242°-244℃、 ^{13}C NMR δ 119.31 PPM (CN))として;

M) 1-[[[4-[(フェニルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (融点=120°-122℃、 ^{13}C NMR δ 119.25 PPM (CN))として;

N) 1-[[[4-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン遊離塩基、白色綿毛状(fluflly)固体 (融点=78°-80°、 ^{13}C NMR δ 119.68 PPM (CN))として;

O) 1-[[[4-[(4-トリフルオロメチル)-2-ビリジニル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (>300℃で分解、 ^{13}C NMR δ 119.97 PPM (CN))として;

【0120】

P) 1-[[[4-[(3-トリフルオロメチル-2-ビリジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点=289°-292℃、 ^{13}C NMR δ 119.65 PPM (CN))として;

Q) 1-[[[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (融点=160°-162℃、 ^{13}C NMR δ 119.19 PPM (CN))として;

R) 1-[[[4-[(5-トリフルオロメチル-2-ビリジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、淡黄色固体 (融点=270°-273℃、 ^{13}C NMR δ 119.02 PPM (CN))として;

S) 1-[[[4-[(2-クロロ-4-ビリジニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (融点=290°-293℃、 ^{13}C NMR δ 119.28 PPM (CN))として;

【0121】

T) 1-[[[4-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ビリジジン二塩酸塩、白色固体 (融点=260°-2

10

20

30

40

50

63℃、 ^{13}C NMR δ 119.29 PPM (CN))として;

U) 1-[[[4-[(2-ジメチル-1-オキソアロピル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点=290°-294℃、 ^{13}C NMR δ 119.3 PPM (CN))として;

V) 1-[[[4-[(2-ベンゾチアソリル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点=246°-248℃、 ^{13}C NMR δ 119.82 PPM (CN))として;

W) 1-[[[4-[(4-シアノフェニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点=165°-167℃、 ^{13}C NMR δ 119.29 PPM (CN))として;

10

【0122】

X) 1-[[[4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点=189°-190℃、 ^{13}C NMR δ 119.84 PPM (CN))として;

Y) 1-[[[4-[(5-クロロ-2-ベンゾチアソリル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、白色綿毛状固体 (融点=290°-294℃、 ^{13}C NMR δ 120.82 PPM (CN))として;

Z) 1-[[[4-[[[4-トリフルオロメチル]フェニル]スルホニル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、極淡黄色固体 (融点=135°-137℃、 ^{13}C NMR δ 119.17 PPM (CN))として;

20

AA) 1-[[[4-[(2-チエニル)スルホニル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、白色綿毛状固体 (融点=75°-77℃、 ^{13}C NMR δ 119.58 PPM (CN))として;

【0123】

BB) 1-[[[2-[(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、綿毛状淡黄色固体 (融点=198°-200℃、 ^{13}C NMR δ 119.28 PPM (CN))として;

CC) 1-[[[1,1-ジメチル-2-フェニルエチル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点=212°-214℃、 ^{13}C NMR δ 118.61 PPM (CN))として;

30

DD) 1-[[[4-ベンチルピシクロ[2.2.2]オクター-1-イル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、綿毛状極淡黄色固体 (融点=99°-102℃、 ^{13}C NMR δ 119.25 PPM (CN))として;

EE) 1-[[[4-[[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、オフホワイト色固体 (>260℃で分解、 ^{13}C NMR δ 119.29 PPM (CN))として;

【0124】

FF) 1-[[[4-[[4-クロロフェノキシ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点=232°-235℃、 ^{13}C NMR δ 119.61 PPM (CN))として;

40

GG) 1-[[[4-[[3-トリフルオロメチル]フェノキシ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、綿毛状極淡黄色固体 (融点=120°-122℃、 ^{13}C NMR δ 119.28 PPM (CN))として;

HH) 1-[[[4-[[3-クロロフェノキシ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、綿毛状淡黄色固体 (融点=72°-74℃、 ^{13}C NMR δ 122.02 PPM (CN))として;

II) 1-[[[1-[[[4-クロロフェニル]アミノ]カルボニル]-4-ビベリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ピロリジン-塩酸塩、茶色固体 (融点=172°-174℃、 ^{13}C NMR δ 119.64 PPM (CN))として;

50

【0125】

JJ) 1-[[[1-[(ジイソプロピルアミノ)カルボニル]-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ヒロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点=82°-84℃、 ^{13}C NMR δ 118.11 PPM (CN))として;

KK) 1-[[[1-(4-フェニル-2-チアソリル)-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ヒロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点=141°-143℃、 ^{13}C NMR δ 119.64 PPM (CN))として;

LL) 1-[[[1-[[4-(4-クロロフェニル)-2-チアソリル]-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ヒロリジン-塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点=160°-162℃、 ^{13}C NMR δ 119.3 PPM (CN))として;

および

MM) 1-[[[1-[[4-(4-メトキシフェニル)-2-チアソリル]-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ヒロリジン-塩酸塩、オフホワイト色固体 (融点=154°-156℃、 ^{13}C NMR δ 119.3 PPM (CN))として。

【0126】

実施例3

1-[[[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ヒロリジン-塩酸塩

A. 遊離塩基としての表題化合物の調製

75 ml の CH_2Cl_2 の入った 200 ml フラスコに、4.0 g (20.0 mmol) の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヒペリジンおよび 7.4 g (53.3 mmol) の K_2CO_3 を添加し、混合物を水槽中で冷却した。この冷却混合物に、 CH_2Cl_2 30 ml に溶解した、1A) で調製した上記の塩化物化合物 2.30 g (13.3 mmol) をゆっくりと添加した。生じた混合物を、室温で 3 日間撹拌した。次いで K_2CO_3 を過ろ除去し、過物をロトバフで濃縮した。次いで SIMS/Biota 9e Flash クロマトグラフィシステムを採用し、塩化メチレン中の 3% メタノール溶液を溶離剤として用いて、未加工形態をシリカゲル上で精製し、遊離塩基形態の中間体 1-[[[1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ヒロリジンを、黄金色油として得た。ジオキサン中の 4.0 M HCl で、5 時間、室温でこの tert-ブトアミンを脱保護し、1-[[[4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノー(8)-ヒロリジンの二塩酸塩を白色固体として得た。このアミン (300 mg, 0.97 mmol)、 CH_2Cl_2 30 ml および K_2CO_3 560 mg (4.02 mmol) の氷冷混合物に、15 ml の CH_2Cl_2 に溶解した 170 mg (0.81 mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニル塩化物をゆっくりと添加した。生じた混合物を、氷冷温度で 2 時間撹拌し、次いで室温で 18 時間撹拌した。EtOAc/水の後処理に続いて、SIMS/Biota 9e Flash クロマトグラフィシステムと、溶離剤として塩化メチレン中の 3% メタノール溶液を採用し、未加工形態をシリカゲル上で精製し、遊離塩基形態の表題化合物を得た。

【0127】

表題化合物の調製

上記で調製した遊離塩基化合物を、15 ml ジオキサン中の 4.0 M HCl に溶解した後、反応物を室温で 5 時間撹拌し、次いでロトバフで濃縮し、次いで真空ポンプにかけて、表題化合物を融点 252°-255℃ の淡緑色固体として得た。 ^{13}C NMR (PPM) = 119.25。

【0128】

実施例4

本質的に実施例3の手順に従い、その中の 4-クロロベンゼンスルホニル塩化物を、等量の

a) 塩化シクロヘキサンカルボニル;

10

20

30

40

50

b) 塩化4-クロロベンゾイル;

c) 塩化4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル; および

d) 塩化フェニルスルホニル;

で置き換え、

A) 1-[[[1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ヒロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点>300℃、 ^{13}C NMR δ 119.61 PPM (CN))として;

B) 1-[[[1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ヒロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点=152°-155℃、 ^{13}C NMR δ 119.28 PPM (CN))として;

C) 1-[[[1-(4-トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ヒロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点>300℃、 ^{13}C NMR δ 119.25 PPM (CN)); および

D) 1-[[[1-(フェニルスルホニル)-4-ヒペリジニル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ヒロリジン-塩酸塩、白色固体 (融点>300℃、 ^{13}C NMR δ 119.58 PPM (CN))

を得た。

【0129】

実施例5

1-[[[4-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ヒロリジン-塩酸塩

遊離塩基形態の表題化合物の調製

THF 30 ml の入った100 ml フラスコに、0.326 g (1.38 mmol) の1-[[4-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(8)-ヒロリジン0.120 g (0.69 mmol) をゆっくりと添加した。生じた混合物を室温で5日間攪拌した。カリウム塩を過剰除去し、過剰物をロトバップで濃縮した。次いで SIMS/Biota 96 Flash クロマトグラフィーシステムを採用し、塩化メチレン中の5%メタノール溶液を溶離剤として用いて、未加工形態をシリカゲル上で精製し、遊離塩基形態の表題化合物白色固体として得た。

【0130】

表題化合物の調製

上記で調製した遊離塩基化合物を20 ml の乾燥酢酸エチルに溶解した後、溶液中に塩化水素ガスで20秒間通気した。反応物を15分間攪拌し、次いでロトバップで濃縮し、10 ml 無水ジエチルエーテルで2回洗浄し、真空ポンプにかけ、表題化合物を、融点212°-214℃、 ^{13}C NMR 119.29 PPM (CN) の白色固体として得た。

【0131】

原料物質を、例えば次のように調製できる:

求核原子: 1-[[4-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]の合成

トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン (4.32 g, 37.9 mmol) および K_2CO_3 (7.0 g, 50.5 mmol) の氷冷 CH_2Cl_2 溶液75 ml に、塩化ベンゾイル (1.5 ml, 12.6 mmol) の CH_2Cl_2 溶液25 ml を10分間にわたって添加した。次いで、生じた混合物を氷冷水温度で2時間攪拌した。次いで、カリウム塩を過剰除去し、過剰物をロトバップで濃縮した。次いで残物を CH_2Cl_2 と水との間で分配した。次いで、生成物を CH_2Cl_2 相に抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して1-[[4-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]を白色固体として得た。

【0132】

10

20

30

40

50

製剤実施例

例えば遊離塩基形態の1-[[[4-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジンのような有効成分50mgを各々含有する錠剤を、次のように調製できる：

組成（錠剤10,000個用）

有効成分	500.0g
ラクトース	500.0g
かたくり粉	352.0g
ゼラチン	8.0g
タルク（Talc）	60.0g
ステアリン酸マグネシウム	10.0g
（高度に分散した）シリカ	20.0g
エタノール	十分量

【0133】

有効成分をラクトースおよび292gのかたくり粉と混合し、混合物をゼラチンのアルコール溶液で湿らせ、ふるいを利用して粒状化した。乾燥の後、残りのかたくり粉、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび高度に分散したシリカを混合し、混合物を圧縮して、各々145.0mgの重量で、有効成分含量が50.0mgの錠剤を得、所望により細かい用量の調整のために破砕用溝を付けて提供できた。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



[43] International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(11) International Publication Number
WO 01/96295 A2

(51) International Patent Classification: (07) 207/00

(74) Agents: RFX/KRM, Kinard; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH).

(12) International filing date: 11 June 2001, 11.06.2001

(81) Designated States *means*: AF, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BD, BG, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HM, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KR, KZ, LA, LX, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(15) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority claim:
09/592,336 13 June 2000 (13.06.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, ES): NCH-
VARTIS AG (CH/CH), Schwanenbühlstr. 215, CH-4058
Basel K(1)

(B4) Designated States (regions): ARIPO (patents) (GH, GM, NP, LS, MW, MZ, ND, NL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI (patents) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GU, HW, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KR, KZ, LY, MG, MN, MU, MW, MY, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PY, RE, RW, SD, SG, SI, SN, ST, SV, SZ, TD, TG, TH, TN, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW).

(11) Applicant (for its activity) NIKVARTS-ERNDINGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH (AT/AT);
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

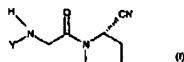
Published:
— divided international research report and as the republished
upon receipt of that report

(175) Inventor/Applicant (for TUS only): VILLHAUER, Ed-
ward, Bernard (TUS/IS), 20 Thimble Drive, Murrieta, CA
92562 (US).

Five two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/96295 A2

(54) Title: ORGANIC CHEMICALS



(57) **Abstract:** The present invention relates to certain N-(substituted glycol)-2-arylaminoimidazoles of formula (I) wherein Y is a defined hetero, in free form or in acid addition salt form. Compounds of formula (I) inhibit DPP-IV (dipeptidyl-peptidase-IV) activity. They are therefore indicated for use as pharmacotherapeutics in inhibiting DPP-IV and in the treatment of conditions mediated by DPP-IV, such as non-insulin dependent diabetes mellitus, arthritis, obesity, osteoporosis and further conditions of impaired glucose tolerance.

WU 01/96295

PCT/EP01/06595

- 1 -

Organic Compounds

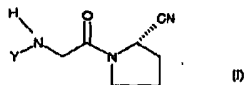
The present invention relates to the area of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and, more particularly, relates to certain N-(substituted glycy)-2-cyanopyrrolidines, pharmaceutical compositions containing said compounds, and the use of said compounds in inhibiting dipeptidyl peptidase-IV.

Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) is a serine protease which cleaves N-terminal dipeptides from a peptide chain containing, preferably, a proline residue in the penultimate position. Although the biological role of DPP-IV in mammalian systems has not been completely established, it is believed to play an important role in neuropeptide metabolism, T-cell activation, attachment of cancer cells to the endothelium and the entry of HIV into lymphoid cells.

Likewise, it was discovered that DPP-IV is responsible for inactivating glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Since GLP-1 is a major stimulator of pancreatic insulin secretion and has direct beneficial effects on glucose disposal, DPP-IV inhibition appears to represent an attractive approach e.g. for treating non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).

The present invention provides new DPP-IV inhibitors which are effective e.g. in treating conditions mediated by DPP-IV inhibition, pharmaceutical compositions e.g. useful in inhibiting DPP-IV and a method of inhibiting DPP-IV.

The present invention provides compounds of formula I:

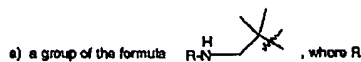


where Y is selected from the group consisting of:

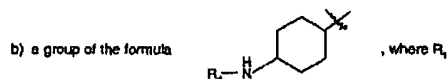
W/O 01/56295

PCT/EP01/06595

- 2 -



is an unsubstituted pyridine or pyrimidine ring; a pyridine or pyrimidine ring which is mono- or independently di-substituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is mono- or di-substituted by halo or C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; di-C₁₋₆alkylaminocarbonyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; or a phenylaminocarbonyl group which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo or C₁₋₆alkyl;



is an unsubstituted pyridine, pyrimidine or phenyl ring; a pyridine, pyrimidine or phenyl ring which is mono- or independently di-substituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is mono- or di-substituted by halo or C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; triaryl sulfonyl; unsubstituted benzothiazole; or a benzothiazole group which is substituted on the phenyl ring by halo or C₁₋₆alkyl;



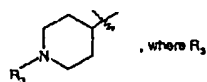
is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is mono- or di-substituted by halo or C₁₋₆alkyl;

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

- 3 -

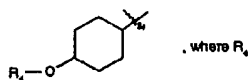
d) a group of the formula



is an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; di- C_{1-6} alkylaminocarbonyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is mono- or di-substituted by halo or C_{1-6} alkyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; phenylaminocarbonyl which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo or C_{1-6} alkyl; a phenyl-substituted thiazole ring; or a phenyl-substituted thiazolo ring wherein the phenyl ring is mono- or di-substituted by halo or C_{1-6} alkoxy;

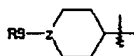
e) a (4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-4-yl) amine group; and

f) a group of the formula



is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is mono- or di-substituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C_{1-6} alkyl; and

g)



where R_5 is C_{3-6} cycloalkyl-carbonyl, if Z is N; or R_5 is C_{3-6} cycloalkyl-carbonylamino, if Z is CH;

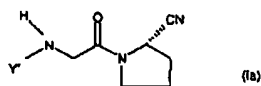
or an acid addition salt thereof.

Preferred compounds are those of formula Ia:

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

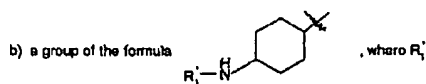
- 4 -



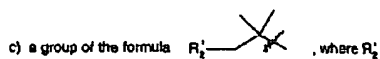
where Y is selected from the group consisting of:



is an unsubstituted pyridine or pyrimidine ring; a pyridine or pyrimidine ring which is mono- or independently di-substituted by halo, trifluoromethyl or cyano; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by halo or C₁₋₆-alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; di-C₁₋₆alkylaminocarbonyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; or a phenylaminocarbonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by halo or C₁₋₆alkyl;



is an unsubstituted pyridine, pyrimidine or phenyl ring; a pyridine, pyrimidine or phenyl ring which is monosubstituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆-alkyl; an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆-alkyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by halo or C₁₋₆-alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; thienyl sulfonyl; unsubstituted benzothiazole; or a benzothiazole group which is substituted on the phenyl ring by halo or C₁₋₆alkyl;

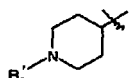


is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by halo or C₁₋₆alkyl;

W0 01/56295

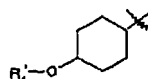
PCT/EP01/04595

- 5 -

d) a group of the formula  , where R_3

is an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; di- C_{1-6} alkylaminocarbonyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by halo or C_{1-6} alkyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; phenylaminocarbonyl which is monosubstituted on the phenyl ring by halo or C_{1-6} alkyl; a phenyl-substituted thiazole ring; or a phenyl-substituted thiazole ring wherein the phenyl ring is monosubstituted by halo or C_{1-6} alkoxy;

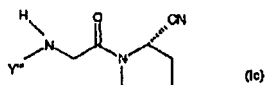
e) a (4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-4-yl)amine group; and

f) a group of the formula  , where R_4

is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C_{1-6} alkyl;

or an add addition salt thereof.

More preferred compounds are those of formula (c):

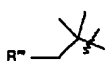


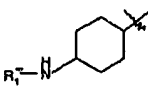
where Y^- is selected from the group consisting of:

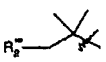
W(1) 01/96295

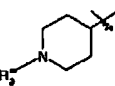
PCT/EP01/06595

- 6 -

- a) a group of the formula , where R^m is an unsubstituted pyridine or pyrimidine ring; a pyridine or pyrimidine ring which is monosubstituted by chloro, trifluoromethyl or cyano or disubstituted by chloro; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by chloro, methyl or ethyl; C₁₋₄alkylcarbonyl; di-C₁₋₄alkylaminocarbonyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; or a phenylaminocarbonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro;

- b) a group of the formula , where R₁^m is an unsubstituted pyridine, pyrimidine or phenyl ring; a pyridine, pyrimidine or phenyl ring which is monosubstituted by chloro, trifluoromethyl or cyano; an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro or trifluoromethyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by chloro; C₁₋₄alkylcarbonyl; thienyl sulfonyl; unsubstituted benzothiazole; or a benzothiazole group which is substituted on the phenyl ring by chloro;

- c) a group of the formula , where R₂^m is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by fluoro;

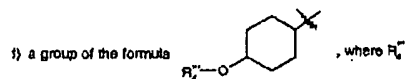
- d) a group of the formula , where R₃^m

W/O 01/06295

PCT/JP01/06595

- 7 -

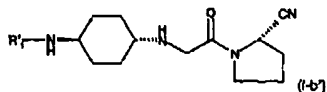
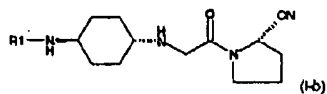
- is an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro or trifluoromethyl; C₁₋₆ alkylcarbonyl; di-C₁₋₆alkylaminocarbonyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by chloro; unsubstituted phenylaminocarbonyl; phenylaminocarbonyl which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro; a phenyl-substituted thiazole ring; or a phenyl-substituted thiazole ring wherein the phenyl ring is monosubstituted by chloro or methoxy;
- e) a (4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)amine group; and



is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by chloro or trifluoromethyl;

or an acid addition salt thereof.

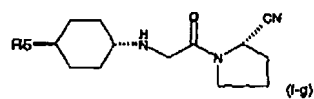
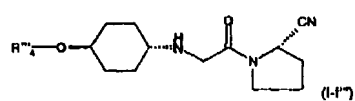
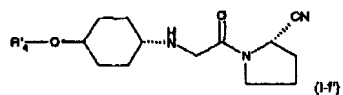
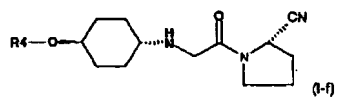
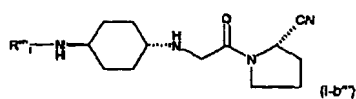
Compounds of formulae I, I a or I c, wherein Y represents a group of formula b); f); and g) [wherein Z is CH], are preferably in the trans orientation that is represented by formulae



W/O 01/96295

PCT/KR01/06595

- 8 -



In another embodiment, the instant invention provides pharmaceutical compositions e.g. useful in inhibiting DPP-IV comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a therapeutically effective amount of a compound of formula I above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, preferably a compound of formula Ia above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, more preferably a compound of formula Ib above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and even more preferably a

W/O 01/06295

PCT/JP01/06595

- 9 -

compound of formula Ic above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

In still another embodiment, the instant invention provides a method of inhibiting DPP-IV comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, preferably a compound of formula Ia above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, more preferably a compound of formula Ib above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and even more preferably a compound of formula Ic above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

In a further embodiment, the instant invention provides a method of treating conditions mediated by DPP-IV inhibition comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, preferably a compound of formula Ia above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, more preferably a compound of formula Ib above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and even more preferably a compound of formula Ic above, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

The present invention also relates to the use of a compound according to the instant invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof e.g. for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of diseases or conditions associated with elevated levels of DPP-IV.

The compounds of formula I can exist in free form or in acid addition salt form. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful, e.g., in isolating or purifying the compounds of this invention. Although the preferred acid addition salts are the hydrochlorides, salts of methanesulfonic, sulfuric, phosphoric, citric, lactic and acetic acid may also be utilized.

W/O 01/06295

PC/T/EP01/06595

- 10 -

The compounds of the invention may exist in the form of optically active isomers or diastereoisomers and can be separated and recovered by conventional techniques, such as chromatography.

Listed below are definitions of various terms used to describe this invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout this specification, unless otherwise limited in specific instances, either individually or as part of a larger group.

The term "halo" refers to chloro, fluoro, bromo or iodo.

The term "C₁₋₈alkyl" and the "C₁₋₈alkyl" portion of "di-C₁₋₈alkylaminocarbonyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups having 1 to 8 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms, more preferably 1 or 2 carbon atoms. Exemplary alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl and the like.

The "C₁₋₈alkyl" portion of "C₁₋₈alkylcarbonyl", in addition to the definition above, also refers to cyclic hydrocarbon groups, e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

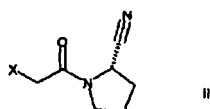
The C₃₋₆ portion of C₃₋₆cycloalkyl-carbonyl refers to e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The bond containing the wavy line signifies the point of attachment of the "Y" group to the glycyi-2-cyanopyrrolidine moiety.

The N-(substituted glycyi)-2-cyanopyrrolidines of the invention may be prepared, e.g., by a process which comprises coupling a reactive (2-cyanopyrrolidine)carbonylmethylene compound with an appropriate substituted amine. More particularly, the compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of formula II

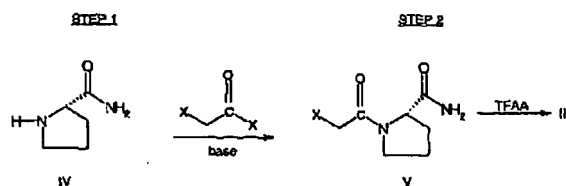
PCT/EP91/06598

- 11 -


$$Y-NH_2$$

The coupling may be effected by reacting the compound of formula II with 1 to 3 equivalents, preferably 3 equivalents, of a primary amine compound of formula III. The reaction is conveniently conducted in the presence of an inert, organic solvent, preferably a chlorinated, aliphatic hydrocarbon such as methylene chloride or a cyclic ether such as tetrahydrofuran, at a temperature of from about 0° to about 35°C., preferably from about 0° to about 25°C.

The starting compounds of formula II may be prepared by the following two-step reaction:



W(1) 01/96295

PCT/EP01/06595

- 12 -

where X is as defined above.

Step 1 involves the reaction of the L-prolinamide compound of formula IV with a slight molar excess of a haloacetylhalide such as chloroacetylchloride or bromoacetyl bromide and a base, e.g., an inorganic base such as potassium carbonate or an organic base such as triethylamine. The reaction is conveniently conducted in the presence of an inert, organic solvent, preferably a cyclic ether such as tetrahydrofuran or a chlorinated aliphatic hydrocarbon such as methylene chloride at a temperature of from about 0° to about 25°C., preferably from about 0° to about 15°C.

Step 2 concerns the dehydration of the compound prepared in Step 1, i.e., a compound of formula V, with 1 to 2 equivalents of trifluoroacetic anhydride (TFAA) to obtain a compound of formula II. The dehydration is conveniently conducted in the presence of an inert, organic solvent, preferably a cyclic ether such as tetrahydrofuran or a chlorinated, aliphatic hydrocarbon such as methylene chloride, at a temperature of from about 0° to about 25°C., preferably from about 0° to about 15°C.

Insofar as their preparation is not particularly described herein, the primary amine compounds of formula III are either known or may be prepared from known compounds in a known manner or analogously to known methods or analogously to methods described in the Examples. For example, the amine compounds of formula III may be prepared by reacting excess 1,2-diamino-2-methylpropane with the appropriate chloropyridine, chloropyrimidine, acid chloride, carbamoyl chloride or sulfonyl chloride. Thus, 2-[(5-chloro-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylamine can be prepared by refluxing 2,6-dichloropyridine in excess 1,2-diamino-2-methylpropane for a period of between 2 and 12 hours. The following amines can be prepared in a similar fashion: a) 2-[(5-cyano-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from 5-cyano-2-chloropyridine, b) 2-[(5-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from 5-trifluoromethyl-2-chloropyridine, c) 2-[(3-chloro-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from 2,3-dichloropyridine, d) 2-[(3,5-dichloro-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from 2,3,5-trichloropyridine, and e) 2-[(3-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from 2-chloro-3-trifluoromethyl pyridine. The following amines can be prepared in a similar fashion at

W(1) 01/96295

P(T)EP01/06595

- 13 -

room temperature or lower, in the presence of an organic solvent, such as tetrahydrofuran and a base, such as potassium carbonate: a) 2-[(4-methylbenzoyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from p-toluidyl chloride, b) 2-[(4-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from 2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridine, c) 2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from trimethylacetyl chloride, d) 2-[(4-chlorobenzoyl)amino]-1,1-dimethylethylamine from 4-chlorobenzoyl chloride, e) 2-[[[diisopropylamino]carbonyl]amino]-1,1-dimethylethylamine from diisopropylcarbonylchloride, and f) 2-[[[4-chlorophenyl]amino]carbonyl]amino]-1,1-dimethylethylamine from 4-chlorophenyl isocyanate. In addition, the amine compounds of formula III may be prepared by reacting excess trans-1,4-diaminocyclohexane with the appropriate chloropyridine, chloropyrimidine, acid chloride, carbamoyl chloride, chlorobenzothiazole or sulfonyl chloride. For example, 1-[4-[(5-cyano-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amine can be prepared from 5-cyano-2-chloropyridine and two equivalents of 1,4-diaminohexane at room temperature in the presence of an organic solvent, such as dioxane and a base, such as potassium carbonate, for a period of between 2 and 48 hours. The following amines can be prepared in a similar fashion: a) 1-[4-[(phenylsulfonyl)amino]cyclohexyl]amine from phenylsulfonyl chloride, b) 1-[4-(benzoylamino)cyclohexyl]amine from benzoylchloride, c) 1-[4-[[[4-trifluoromethyl]-2-pyrimidinyl]amino]cyclohexyl]amine from 2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyrimidine, d) 1-[4-[[[3-trifluoromethyl]-2-pyridinyl]amino]cyclohexyl]amine from 3-trifluoromethyl-2-chloropyridine, e) 1-[4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]amino]cyclohexyl]amine from 4-chlorobenzenesulfonyl chloride, f) 1-[4-[(5-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amine from 5-trifluoromethyl-2-chloropyridine, g) 1-[4-[(2-chloro-4-pyrimidinyl)amino]cyclohexyl]amine from 2,4-dichloropyrimidine, h) 1-[4-[(4-chlorobenzoyl)amino]cyclohexyl]amine from 4-chlorobenzoyl chloride, i) 1-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)amino]cyclohexyl]amine from trimethylacetyl chloride, j) 1-[4-[(2-benzothiazolyl)amino]cyclohexyl]amine from 2-chlorobenzothiazole in THF at reflux for 18 hr., k) 1-[4-[(4-oxanophenyl)amino]cyclohexyl]amine from 4-aminobenzonitrile in DMF at 100°C for 48 hours, l) 1-[4-[(cyclohexylcarbonyl)amino]cyclohexyl]amine from cyclohexanecarbonyl chloride, m) 1-[4-[(5-chloro-2-benzothiazolyl)amino]cyclohexyl]amine from 5-chloro-2-mercaptobenzothiazole at > 200°C for 1 hr in 1,4-diaminocyclohexane as solvent, n) 1-[4-[(4-

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

- 14 -

(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl]amino)cyclohexyl]amine from 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride, and o) 1-[4-[(2-thienyl)sulfonyl]amino)cyclohexyl]amine from 2-(thienyl)sulfonyl chloride. Moreover, the amine compounds of formula III may be prepared by reacting *trans*-4-aminocyclohexanol with the appropriate chloropyridine, chloropyrimidine, acid chloride, carbamoyl chloride, chlorobenzo-thiazole or sulfonyl chloride. For example, 1-[4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]cyclohexyl]amine can be prepared by slowly adding 4-fluorobenzotrifluoride (1.25 equivalents) to a suspension of sodium hydride (3.00 equivalents) and *trans*-4-aminocyclohexanol (1.00 equivalent) in DMF. The desired amine is obtained after stirring for three hours at 60°C and then at room temperature for 18 hours. The following amines can be prepared in a similar fashion: a) 1-[4-[4-(chlorophenoxy)]cyclohexyl]amine from 1-chloro-4-fluorobenzene, b) 1-[4-[(3-trifluoromethyl)phenoxy]cyclohexyl]amine from 1-fluoro-3-trifluoromethylbenzene, and c) 1-[4-[3-chlorophenoxy]cyclohexyl]amine from 1-chloro-3-fluorobenzene. Furthermore, the amine compounds of formula III may be prepared by reacting *tert*-butyl-4-piperidylcarbamate with isocyanates and carbamyl chlorides followed by *tert*-butylcarbamate deprotection. For example, 1-[1-[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]-4-piperidinyl]amine, monohydrochloride can be prepared with the addition of 4-chlorophenyl isocyanate (1.00 equivalent) to a solution of *tert*-butyl-4-piperidylcarbamate (1.00 equivalent) in tetrahydrofuran followed by stirring at ice water temperature for two hours, followed by deprotection of the resulting urea (hydrogen chloride in ethyl acetate). 1-[1-[(diisopropylamino)carbonyl]-4-piperidinyl]amine can be prepared in a similar fashion from diisopropylcarbamyl chloride. Still further, the amine compounds of formula III may be prepared from *tert*-butyl-4-piperidylcarbamate to provide 1-[1-[4-(4-Z-phenyl)-2-thiazolyl]-4-piperidinyl]amines where Z is either H, Cl or methoxy. For example, 1-[1-[4-(4-methoxyphenyl)-2-thiazolyl]-4-piperidinyl]amine, monohydrate can be prepared with the addition of benzoyl isothiocyanate (1.00 equivalent) to a solution of *tert*-butyl-4-piperidylcarbamate (1.00 equivalent) in tetrahydrofuran followed by stirring at room temperature for two hours. Hydrolysis of the resulting benzoyl isothiocyanate (K_2CO_3/H_2O , reflux for 24 h) provides the thiourea which is reacted with 1.00 equivalent of 2-bromo-4'-methoxyacetophenone ($EtOH, NEt_3$ at reflux for 2 hours). Deprotection of the *t*-butylcarbamate protecting group (hydrogen chloride in ethyl

W(1) 01/56295

P(T)/EP(1)/06595

- 15 -

acetate) provides the target amine monohydrochloride. The following amines can be prepared in a similar fashion: a) 1-[1-(4-phenyl-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amine from 2-bromoacetophenone, and b) 1-[1-(4-(4-chlorophenyl)-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amine from 2-bromo-4'-chloroacetophenone.

The compounds of formula I having basic groups can be converted into acid addition salts, especially pharmaceutically acceptable acid addition salts. For example, the free base of a compound of formula I can be reacted with hydrochloric acid in gaseous form to form the corresponding mono- and di-hydrochloride salt forms, whereas reacting the free base with methanesulfonic acid forms the corresponding mesylate salt form. All pharmaceutically acceptable acid addition salt forms of the compounds of formula I are intended to be embraced by the scope of this invention.

In view of the close relationship between the free compounds and the compounds in the form of their salts, whenever a compound is referred to in this context, a corresponding salt is also intended, provided such is possible or appropriate under the circumstances.

The compounds, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

As indicated above, all of the compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, are useful in inhibiting DPP-IV. The ability of the compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, to inhibit DPP-IV may be demonstrated employing the *Caco-2* DPP-IV Assay which measures the ability of test compounds to inhibit DPP-IV activity from human colonic carcinoma cell extracts. The human colonic carcinoma cell line *Caco-2* was obtained from the American Type Culture Collection (ATCC HTB 37). Differentiation of the cells to induce DPP-IV expression was accomplished as described by Relsher, et al. in an article entitled "Increased expression of intestinal cell line *Caco-2*" in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 90, pgs. 5757-5761 (1993). Cell extract is prepared from cells solubilized in 10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 IU/ml aprotinin, 0.5% nonidet-P40, pH 8.0, which is centrifuged at 35,000 g for 30 min.

W11 01/06/95

PCT/EP01/06595

- 16 -

at 4°C. to remove cell debris. The assay is conducted by adding 20 µg solubilized Caco-2 protein, diluted to a final volume of 125 µl in assay buffer (25 mM Tris HCl pH 7.4, 140mM NaCl, 10 mM KCl, 1% bovine serum albumin) to microtiter plate wells. After a 60 min. incubation at room temperature, the reaction is initiated by adding 25 µl of 1 mM substrate (H-Alanine-Proline-pNA; pNA is *p*-nitroaniline). The reaction is carried out at room temperature for 10 minutes after which time a 19 µl volume of 25% glacial acetic acid is added to stop the reaction. Test compounds are typically added as 30 µl additions and the assay buffer volume is reduced to 96 µl. A standard curve of free *p*-nitroaniline is generated using 0-500 µM solutions of free pNA in assay buffer. The curve generated is linear and is used for interpolation of substrate consumption (catalytic activity in nmoles substrate cleaved /min). The endpoint is determined by measuring absorbance at 405 nm in a Molecular Devices UV Max microtiter plate reader.

The potency of the test compounds as DPP-IV inhibitors, expressed as IC₅₀, is calculated from 8-point, dose-response curves using a 4-parameter logistic function.

The following IC₅₀'s were obtained:

Compound	Caco-2 DPP-IV (nM)
Ex. 1	2
Ex. 2A	2
Ex. 2B	5
Ex. 2C	89
Ex. 2D	44
Ex. 2E	27
Ex. 2F	45
Ex. 2G	270
Ex. 2H	79
Ex. 2I	80
Ex. 2J	41
Ex. 2K	58
Ex. 2L	3

W(1) 01/06295

PCT/EP01/06595

- 17 -

Ex. 2M	34
Ex. 2N	5
Ex. 2O	8
Ex. 2P	15
Ex. 2Q	30
Ex. 2R	4
Ex. 2S	3
Ex. 2T	31
Ex. 2U	39
Ex. 2V	9
Ex. 2W	13
Ex. 2X	22
Ex. 2Y	12
Ex. 2Z	66
Ex. 2AA	56
Ex. 2BB	19
Ex. 2CC	29
Ex. 2DD	158
Ex. 2EE	23
Ex. 2FF	15
Ex. 2GG	22
Ex. 2HH	18
Ex. 2I	44
Ex. 2J	94
Ex. 2KK	28
Ex. 2LL	81
Ex. 2MM	22
Ex. 3	124
Ex. 4A	24
Ex. 4B	35
Ex. 4C	83
Ex. 4D	114

W11 01/96295

PCT/EP91/06595

- 18 -

Ex. 5	36
-------	----

The ability of the compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, to inhibit DPP-IV may also be demonstrated by measuring the effects of test compounds on DPP-IV activity in human and rat plasma employing a modified version of the assay described by Kubota, et al. in an article entitled "Involvement of dipeptidylpeptidase IV in an *in vivo* immune response" in *Clin. Exp. Immunol.*, Vol. 89, pgs. 192-197 (1992). Briefly, 6 μ l of plasma are added to 96-well flat-bottom microtiter plates (Falcon), followed by the addition of 5 μ l of 80 mM MgCl₂ in incubation buffer (25 mM HEPES, 140 mM NaCl, 1% RIA-grade BSA, pH 7.8). After a 60 min. incubation at room temperature, the reaction is initiated by the addition of 10 μ l of incubation buffer containing 0.1 mM substrate (H-Glycyl-Proline-AMC; AMC is 7-amino-4-methylcoumarin). The plates are covered with aluminum foil (or kept in the dark) and incubated at room temperature for 20 min. After the 20 min. reaction, fluorescence is measured using a CytoFluor 2350 fluorimeter (Excitation 380 nm Emission 460nm; sensitivity setting 4). Test compounds are typically added as 2 μ l additions and the assay buffer volume is reduced to 13 μ l. A fluorescence-concentration curve of free AMC is generated using 0-50 μ M solutions of AMC in assay buffer. The curve generated is linear and is used for interpolation of substrate consumption (catalytic activity in nmoles substrate cleaved/min). As with the previous assay, the potency of the test compounds as DPP-IV inhibitors, expressed as IC₅₀, is calculated from 8-point, dose-response curves using a 4 parameter logistic function.

The following IC₅₀'s were obtained:

Compound	human plasma DPP-IV (nM)	rat plasma DPP-IV (nM)
Ex. 1	30	6
Ex. 2A	10	5
Ex. 2B	59	11
Ex. 2C	50	25
Ex. 2D	93	71
Ex. 2E	27	18

WO 01/56295

PCT/EP01/06595

- 19 -

Ex. 2F	48	37
Ex. 2G	153	111
Ex. 2H	79	46
Ex. 2I	73	31
Ex. 2J	421	49
Ex. 2K	305	38
Ex. 2L	9	4
Ex. 2M	10	8
Ex. 2N	10	5
Ex. 2O	8	9
Ex. 2P	16	11
Ex. 2Q	38	38
Ex. 2R	23	15
Ex. 2S	4	2
Ex. 2T	26	37
Ex. 2U	27	14
Ex. 2V	28	11
Ex. 2W	19	7
Ex. 2X	47	20
Ex. 2Y	124	37
Ex. 2Z	122	68
Ex. 2AA	33	16
Ex. 2BB	30	13
Ex. 2CC	38	21
Ex. 2DD	68	38
Ex. 2EE	160	46
Ex. 2FF	94	42
Ex. 2GG	20	10
Ex. 2HH	18	10
Ex. 2II	37	12
Ex. 2JJ	46	6
Ex. 2KK	38	12

WO 01/96295

PCT/EP01/06595

- 20 -

Ex. 2LL	649	123
Ex. 2MM	71	58
Ex. 3	204	107
Ex. 4A	48	20
Ex. 4B	77	31
Ex. 4C	68	48
Ex. 4D	104	59
Ex. 5	5	4

In view of their ability to inhibit DPP-IV, the compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, are useful in treating conditions mediated by DPP-IV inhibition. Based on the above and findings in the literature, it is expected that the compounds disclosed herein are useful in the treatment of conditions such as non-insulin-dependent diabetes mellitus, arthritis, obesity, allograft transplantation and calcitonin-osteoporosis. In addition, based on the roles of glucagon-like peptides (such as GLP-1 and GLP-2) and their association with DPP-IV inhibition, it is expected that the compounds disclosed herein are useful for example, to produce a sedative or anxiolytic effect, or to attenuate post-surgical catabolic changes and hormonal responses to stress, or to reduce mortality and morbidity after myocardial infarction, or in the treatment of conditions related to the above effects which may be mediated by GLP-1 and/or GLP-2 levels.

More specifically, for example, the compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, improve early insulin response to an oral glucose challenge and, therefore, are useful in treating non-insulin-dependent diabetes mellitus. The ability of the compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, to improve early insulin response to an oral glucose challenge may be measured in insulin resistant rats according to the following method:

Male Sprague-Dawley rats that had been fed a high fat diet (saturated fat = 57% calories) for 2-3 weeks were fasted for approximately 2 hours on the day of testing, divided into groups of 7-10, and dosed orally with 10 μ mol/kg of test

WO 01/56295

PCT/EP01/04595

- 21 -

compound in carboxymethylcellulose. Each of the test compounds administered orally at 10 $\mu\text{mol/kg}$ ten minutes prior to the administration of glucose (1 g/kg p.o.), led to a significant inhibition of plasma DPP-IV activity during the study. For example, the compound of Example 2N, administered orally at 10 $\mu\text{mol/kg}$ (n=7-8) ten minutes prior to the administration of glucose (1 g/kg p.o.), led to an 80% inhibition of plasma DPP-IV activity during the study. Blood samples, obtained at various time-points from chronic jugular vein catheters, were analyzed for plasma glucose concentration. Data are expressed as % decrease of the area under the plasma glucose curve compared to vehicle-treated control animals. The following result was obtained:

Compound	Decrease of plasma glucose excursion at 10 $\mu\text{mol/kg}$ (p<0.01)
Ex. 2N	38%

The precise dosage of the compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, to be employed for treating conditions mediated by DPP-IV inhibition depends upon several factors, including the host, the nature and the severity of the condition being treated, the mode of administration and the particular compound employed. However, in general, conditions mediated by DPP-IV inhibition are effectively treated when a compound of formula I, or a corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salt, is administered enterally, e.g., orally, or parenterally, e.g., intravenously, preferably orally, at a daily dosage of 0.002-5, preferably 0.02-2.5 mg/kg body weight or, for most larger primates, a daily dosage of 0.1-250, preferably 1-100 mg. A typical oral dosage unit is 0.01-0.75 mg/kg, one to three times a day. Usually, a small dose is administered initially and the dosage is gradually increased until the optimal dosage for the host under treatment is determined. The upper limit of dosage is that imposed by side effects and can be determined by trial for the host being treated.

The compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, may be combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers and, optionally, one or more other conventional pharmaceutical adjuvants and administered enterally, e.g., orally, in the form of tablets, capsules,

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

- 22 -

capslets, etc. or parenterally, e.g., intravenously, in the form of sterile injectable solutions or suspensions. The enteral and parenteral compositions may be prepared by conventional means.

The compounds of formula I, and their corresponding pharmaceutically acceptable acid addition salts, may be formulated into enteral and parenteral pharmaceutical compositions containing an amount of the active substance that is effective for treating conditions mediated by DPP-IV inhibition, such compositions in unit dosage form and such compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of formula I (including those of each of the subcategories thereof and each of the examples) may be administered in enantiomerically pure form (e.g., ee>88%, preferably >99%) or together with the β enantiomer, e.g., in racemic form. The above dosage ranges are based on the compounds of formula I (excluding the amount of the β enantiomer).

The present invention furthermore refers to a combination, especially a combined preparation or pharmaceutical composition, respectively, comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one different antidiabetic agent (e.g. one or two different antidiabetic agents) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A suitable antidiabetic agent is e.g. selected from the group consisting of insulin signalling pathway modulators, like inhibitors of protein tyrosine phosphatases (PTPases), non-small molecule mimetic compounds and inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT), compounds influencing a dysregulated hepatic glucose production, like inhibitors of glucose-6-phosphatase (G6Pase), inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (F-1,6-BPase), inhibitors of glycogen phosphorylase (GP), glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), pyruvate dehydrogenase kinase (PDK) inhibitors, insulin sensitivity enhancers, insulin secretion enhancers, α -glucosidase inhibitors, inhibitors of gastric emptying, insulin, and α -adrenergic antagonists for simultaneous, separate or sequential use.

WO 01/96295

PCT/EP01/06595

- 23 -

Examples of "inhibitors of PTPase" include, but are not limited to those disclosed in U.S. Patent No. 6,057,310, U.S. Patent No. 8,001,867, WO 99/58518, WO 99/58822, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, WO 99/15529 and by Prucharet et al in Mol. Cell Biochem. 1998, 188, 73-80.

Examples of "non-small molecule mimetic compounds" include, but are not limited to those disclosed in Science 1999, 284: 974-87, especially L-783,281, and WO 99/59127, especially CLX-901.

Examples of "inhibitors of GFAT" include, but are not limited to those disclosed in Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

The term "inhibitors of G6Pase" used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic gluconeogenesis by decreasing or inhibiting the activity of G6Pase. Examples of such compounds are disclosed in WO 00/14090, WO 99/40062, WO 98/40385, EP882024 and Diabetes 1998, 47, 1630-1636.

The term "inhibitors of F-1,6-BPase" used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic gluconeogenesis by decreasing or inhibiting the activity of F-1,6-BPase. Examples of such compounds are disclosed in WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 and WO 98/39342.

The term "inhibitors of GP" used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic glycogenolysis by decreasing or inhibiting the activity of GP. Examples of such compounds are disclosed in EP 978279, US Patent No. 5998483, WO 99/26659, EP 846464, WO 97/31901, WO 96/38384, WO9639385 and in particular CP-91149 as described in Proc. Natl. Acad Sci USA 1998, 95, 1776-1781.

The term "glucagon receptor antagonist" as used herein relates in particular to the compounds described in WO 96/04528, especially BAY27-9855, and those described in Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, especially CP-89,711, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, especially NNC 92-1687, and J. Biol Chem. 1999, 274: 8694-8697, especially

WO 01/56295

PCT/EP01/06595

- 24 -

L-168,049 and compounds disclosed in US 5,880,139, WO 98/01423, US 6,776,954, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957 and WO 97/16442.

The term "inhibitors of PEPCCK" used herein means a compound or composition which reduces or inhibits hepatic gluconeogenesis by decreasing or inhibiting the activity of PEPCCK. Examples of such compounds are disclosed in U.S. Patent No. 6,030,837 and Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-98.

The term "PDHK inhibitors" as used herein means inhibitors of pyruvate dehydrogenase kinase and include, but are not limited to, those compounds disclosed by Aicher et al in J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2748.

The term "insulin sensitivity enhancer" used herein means any and all pharmacological active compounds that enhance the tissue sensitivity towards insulin. Insulin sensitivity enhancers include, e.g., inhibitors of GSK-3, retinoid X receptor (RXR) agonists, agonists of Beta-3 AR, agonists of UCPs, antidiabetic thiazolidinediones (glitazones), non-glitazone type PPAR γ agonists, dual PPAR γ / PPAR α agonists, antidiabetic vanadium containing compounds and biguanides, e.g., metformin.

The insulin sensitivity enhancer is preferably selected from the group consisting of antidiabetic thiazolidinediones, antidiabetic vanadium containing compounds and metformin.

In one preferred embodiment, the insulin sensitivity enhancer is metformin.

Examples of "inhibitors of GSK-3" include, but are not limited to those disclosed in WO 00/21927 and WO 97/41854.

By "RXR agonist" is meant a compound or composition which when combined with RXR homodimers or heterodimers increases the transcriptional regulation activity of RXR, as measured by an assay known to one skilled in the art, including, but not limited to, the "co-transfection" or "cis-trans" assays described or disclosed in U.S. Pat. Nos. 4,981,784, 5,071,773, 5,298,429, 5,608,102, WO89/06855, WO91/08677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, PCT/US93/04999, PCT/US94/03795 and CA 2,034,220.

W(1) 01/96295

PCT/EP91/06595

- 25 -

which are incorporated by reference herein. It includes, but is not limited to, compounds that preferentially activate RXR over RAR (i.e. RXR specific agonists), and compounds that activate both RXR and RAR (i.e. pan agonists). It also includes compounds that activate RXR in a certain cellular context but not others (i.e. partial agonists). Compounds disclosed or described in the following articles, patents and patent applications which have RXR agonist activity are incorporated by reference herein: U.S. Pat. Nos. 5,399,566 and 5,486,661, WO95/03165, PCT/US95/16842, PCT/US96/16695, PCT/US93/10094, WO94/15901, PCT/US92/11214, WO93/11755, PCT/US93/10165, PCT/US93/10204, WO94/15902, PCT/US93/03944, WO93/21148, provisional applications 60,004,897 and 60,009,884, Boehm, et al. J. Med. Chem. 38(16):3148-3155, 1994, Boehm, et al. J. Med. Chem. 37(18):2930-2941, 1994, Antras et al., J. Biol. Chem. 266:1157-1161 (1991), Salazar-Olivo et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 204:157-263 (1994) and Stefanova, Mol. Cell. Endocrin. 104:201-211 (1994). RXR specific agonists include, but are not limited to, LG 100268 (i.e. 2-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-cyclopropyl]-pyridine-5-carboxylic acid) and LGD 1069 (i.e. 4-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-carbonyl]-benzoic acid), and analogs, derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof. The structures and syntheses of LG 100268 and LGD 1069 are disclosed in Boehm, et al. J. Med. Chem. 38(16): 3148-3155, 1994, incorporated by reference herein. Pan agonists include, but are not limited to, ALRT 1057 (i.e. 9-cis retinoic acid), and analogs, derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Examples of "agonists of Beta-3 AP" include, but are not limited to CL-318,243 (Lederle Laboratories) and those disclosed in WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/48658, WO 97/37646 and U.S. Patent No. 5,705,515.

The term "agonists of UCPs" used herein means agonists of UCP-1, preferably UCP-2 and even more preferably UCP-3. UCPs are disclosed in Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997). Such agonists are a compound or composition which increases the activity of UCPs.

The antidiabetic thiazolidinedione (glitazone) is, for example, (S)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-methyl)-2H-1-benzopyren-6-yl)methyl-thiazolidine-2,4-dione (englitazone), 5-[(4-(3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl)-methyl]-thiazolidine-2,4-dione (darglitazone), 5-[(4-(1-methyl-cyclohexyl)methoxy)-phenyl]-methyl-thiazolidine-2,4-dione

W1) 01/96295

PCT/EP01/06595

- 28 -

(ciglitazone), 5-[[4-(2-(1-indolyl)ethoxy)phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (DRF2189), 5-[[4-(2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (BM-13.1245), 5-(2-naphthylsulfonyl)thiazolidine-2,4-dione (AY-31837), bis[4-(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)methyl]phenylmethane (YM268), 5-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyethoxy]benzyl}thiazolidine-2,4-dione (AD-5075), 5-{4-(1-phenyl-1-cyclopropanocarbonylamino)benzyl}thiazolidine-2,4-dione (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)ethoxy)phenylmethyl]thiazolidine-2,4-dione, 5-{3-(4-chloro-phenyl)-2-propynyl-5-phenylsulfonyl}thiazolidine-2,4-dione, 5-{3-(4-chlorophenyl)-2-propynyl-5-(4-fluorophenyl-sulfonyl)thiazolidine-2,4-dione, 5-[[4-(2-(methoxy-2-pyridinyl-amino)-ethoxy)phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (rosiglitazone), 5-[[4-(2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy)phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone), 5-[[4-((3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy)-phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (troglitazone), 5-(6-(2-fluoro-benzoyloxy)-naphthalen-2-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione (MCC555), 5-[[2-(2-naphthyl)-benzoxazol-5-yl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (T-174) and 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)benzamide (KRP297).

The glitazones 5-[[4-(2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy)phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (pioglitazone, EP 0 193 256 A1), 5-[[4-(2-(methoxy-2-pyridinyl-amino)-ethoxy)phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (rosiglitazone, EP 0 308 228 A1), 5-[[4-((3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy)-phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (troglitazone, EP 0 198 421), (B) ((3,4-dihydro-2-(phenylmethyl)-2H-1-benzopyran-5-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione (englitazone, EP 0 207 805 B1), 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)benzamide (KRP297, JP 10087641-A), 5-(8-(2-fluoro-benzoyloxy)naphthalen-2-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-[[4-(3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (darglitazone, EP 0 332 332), 5-(2-naphthylsulfonyl)thiazolidine-2,4-dione (AY-31637, US 4,997,948), 5-[[4-(1-methyl-cyclohexyl)methoxy]phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione (ciglitazone, US 4,287,200) are in each case generically and specifically disclosed in the documents cited in brackets beyond each substance, in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications. The preparation of DRF2189 and of 5-[[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)ethoxy)phenyl]methyl]thiazolidine-2,4-dione is described in B.B. Lohray et al., J. Med.

WO 01/96295

PCT/EP01/06595

- 27 -

Chem. 1998, 41, 1819-1830; Examples 2d and 3g on pages 1827 and 1828. The preparation of 5-[3-(4-chlorophenyl)-2-propynyl]-6-phenylsulfonyl-thiazolidine-2,4-dione and the other compounds in which A is phenylethynyl mentioned herein can be carried out according to the methods described in J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091.

In particular, MCC555 can be formulated as disclosed on page 49, lines 30 to 45, of EP 0 604 983 B1; englitazone as disclosed from page 6, line 52, to page 7, line 6, or analogous to Examples 27 or 28 on page 24 of EP 0 207 805 B1; and darglitazone and 5-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (BM-13.1246) can be formulated as disclosed on page 8, line 42 to line 54 of EP 0 332 332 B1. AY-31837 can be administered as disclosed in column 4, lines 32 to 51 of US 4,997,948 and rosiglitazone as disclosed on page 9, lines 32 to 40 of EP 0 306 228 A1, the latter preferably as its maleate salt. Rosiglitazone can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademark AVANDIA™. Troglitazone can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademarks ReZulin™, PRELAY™, ROMOZIN™ (in the United Kingdom) or NOSCAL™ (in Japan). Pioglitazone can be administered as disclosed in Example 2 of EP 0 193 256 A1, preferably in the form of the monohydrochloride salt. Corresponding to the needs of the single patient it can be possible to administer pioglitazone in the form as it is marketed e.g. under the trademark ACTOS™. Ciglitazone can, for example, be formulated as disclosed in Example 13 of US 4,287,200.

Non-glitazone type PPAR γ agonists are especially N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosine analogues, e.g. GI-262570, and JTT501.

The term "dual PPAR γ /PPAR α agonists" as used herein means compounds which are at the same time PPAR γ and PPAR α agonists. Preferred dual PPAR γ /PPAR α agonists are especially those α -[oxoquinazolinyl(alkoxy)phenyl]alkanoates and analogs thereof, very especially the compound DRF-654168, described in WO 99/08501 and the compound NC-2100 described by Fukui in Diabetes 2000, 49(6), 769-787.

Preferably, the antidiabetic vanadium containing compound is a physiologically tolerable vanadium complex of a bidentate monoprotic chelant, wherein said

W(1) 01/06295

PCT/EP01/06595

- 28 -

cholangit is an α -hydroxypyrrone or α -hydroxypyridinone, especially those disclosed in the Examples of US 5,856,563, of which the working examples are hereby incorporated by reference, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The preparation of metformin (dimethylidguanide) and its hydrochloride salt is state of the art and was disclosed first by Emil A. Werner and James Bel, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. Metformin, can be administered e.g. in the form as marketed under the trademarks GLUCOPHAGE™.

Insulin secretion enhancers are pharmacological active compounds having the property to promote secretion of insulin from pancreatic β cells. Examples for insulin secretion enhancers include glucagon receptor antagonists (see above), sulphonyl urea derivatives, incretin hormones, especially glucagon-like peptide-1 (GLP-1) or GLP-1 agonists, β -cell imidazoline receptor antagonists, and short-acting insulin secretagogues, like antidiabetic phenylacetic acid derivatives, antidiabetic D-phenylalanine derivatives and BTS 67682 described by T. Page et al in Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468.

The sulphonyl urea derivative is, for example, glisoxepid, glyburide, glibenclamide, acetohexamide, chlorpropamide, glibornuride, tolbutamide, tolazamide, glibzide, carbutamide, glibutamide, glyhexamide, phenbutamide or tolyclamide; and preferably glimepiride or gliclazide. Tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, glibornuride, glibutamide, glisoxepid and glimepiride can be administered e.g. in the form as they are marketed under the trademarks RASTINON HDECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ and AMARYL™, respectively.

GLP-1 is a insulinotropic protein which was described, e.g., by W.E. Schmidt et al. in Diabetologia 28, 1985, 704-707 and in US 5,705,483. The term "GLP-1 agonists" used herein means variants and analogs of GLP-1(7-36)NH₂ which are disclosed in particular in US 5,120,712, US 5,118,656, US 5,512,649, WO 91/11457 and by C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12828. The term "GLP-1 agonists" comprises especially compounds like GLP-1(7-37), in which compound the carboxy-terminal amide functionality of Arg³⁶ is displaced with Gly at the 37th position of the GLP-1(7-36)NH₂ molecule and variants and analogs thereof including GLN³⁶-GLP-1(7-37), D-GLN³⁶-GLP-1(7-37), acetyl

WO 01/06295

PCT/EP01/04595

- 29 -

LYS⁶-GLP-1(7-37), LYS¹⁶-GLP-1(7-37) and, in particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁶-GLP-1(7-37), GLY⁶-GLP-1(7-37), THR⁶-GLP-1(7-37), MET⁶-GLP-1(7-37) and 4-imidazopropionyl-GLP-1. Special preference is also given to the GLP agonist analog exendin-4, described by Greig et al in *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

The term "β-cell imidazoline receptor antagonists" as used herein means compounds as those described in WO 00/78726 and by Wang et al in *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 276: 82-89, e.g. PMS 812.

The antidiabetic phenylacetic acid derivative is preferably repaglinide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Most preferably, the antidiabetic D-phenylalanine derivative is nateglinide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Nateglinide (N-[(trans-4-isopropylcyclohexyl)-carbonyl]-D-phenylalanine, EP 198222 and EP 626171) and repaglinide ((S)-2-ethoxy-4-{2-[[3-methyl-1-{2-(1-piperidinyl)phenyl}butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid, EP 0 147 850 A2, in particular Example 11 on page 61, and EP 0 207 331 A1) are in each case generically and specifically disclosed in the documents cited in brackets beyond each substance, in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications. The term nateglinide as used herein comprises crystal modifications (polymorphs) such as those disclosed in EP 0526171 B1 or US 5,488,510, respectively, the subject matter of which is incorporated by reference to this application, especially the subject matter of claims 8 to 10 as well as the corresponding references to the B-type crystal modification. Preferably, in the present invention the B- or H-type, more preferably the H-type, is used. Repaglinide can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademark NovoNorm™. Nateglinide can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademark STARLIX™.

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

- 30 -

α -Glucosidase inhibitors are pharmacological active compounds which inhibit small intestinal α -glucosidase enzymes which break down non-adsorbable complex carbohydrates into absorbable monosaccharides. Examples for such compounds are acarbose, N-(1,3-dihydroxy-2-propyl)valamine (voglibose) and the 1-deoxyxojirimycin derivative miglitol. Acarbose is 4",5"-dideoxy-4"-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclo-hexenylamino]methyl- α -D-glucopyranoside. The structure of acarbose can as well be described as O-4,6-dideoxy-4"-[(1S,4R,5R,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexen-1-yl]-amino)- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-glucopyranose. Acarbose (US 4,062,950 and EP 0 226 121), is generically and specifically disclosed in the documents cited in brackets. In particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications. Corresponding to the needs of the single patient it can be possible to administer acarbose in the form as it is marketed e.g. under the trademark GLUCOBAYTM. Miglitol can be administered in the form as it is marketed e.g. under the trademark DIASTABOL 50TM.

The α -glucosidase inhibitor is preferably selected from the group consisting of acarbose, voglibose and miglitol.

Examples of "inhibitors of gastric emptying" other than GLP-1 include, but are not limited to those disclosed in J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, especially CCK-8, and in Diabetes Care 1998; 21: 897-899, especially Amylin and analogs thereof, e.g. Pramlintide. Amylin is also described e.g. by O.G. Kolterman et al. in Diabetologia 39, 1996, 492-499.

Examples of " α -adrenergic antagonists" include, but are not limited to nifedipine described in Diabetes 38, 1987, 216-220.

Comprised are likewise the corresponding stereoisomers as well as the corresponding polymorphs, e.g. crystal modifications, which are disclosed in the cited patent documents.

W11 01/06295

PCT/EP01/06595

- 31 -

In a very preferred embodiment of the invention, the further antidiabetic compound is selected from the group consisting of nateglinide, repaglinide, metformin, rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone, glisoxepid, glyburide, glibenclamide, acetohexamide, chloropropamide, glibenuride, tolbutamide, tolazamide, glipizide, carbutamide, gliquidone, glyhexamide, phenbutamide, tolcyclamide, glimipride and glimezide, or the pharmaceutically acceptable salt of such a compound. Most preferred is nateglinide, repaglinide or metformin, respectively, furthermore, pioglitazone, rosiglitazone or troglitazone respectively.

The structure of the active agents identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. INS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both *in vitro* and *in vivo*.

The combinations according to the present invention can be used especially in the prevention, delay of progression or treatment of conditions mediated by dipeptidylpeptidase - IV (DPP-IV), in particular diabetes, more particularly type 2 diabetes mellitus, conditions of impaired glucose tolerance (IGT), conditions of impaired fasting plasma glucose, metabolic acidosis, ketosis, arthritis, obesity and osteoporosis; for the prevention, delay of progression or treatment of such conditions; the use of such combination for the cosmetic treatment of a mammal in order to effect a cosmetically beneficial loss of body weight.

The person skilled in the pertinent art is fully enabled to select a relevant animal test model to prove the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic indications and beneficial effects.

The invention furthermore relates to a commercial package comprising a compound according to the present invention or a combination according to the present invention together with instructions for simultaneous, separate or sequential use.

W(1) 01/96295

PCT/EP01/04595

- 32 -

The following examples show representative compounds encompassed by this invention and their synthesis. However, it should be clearly understood that they are for purposes of illustration only.

EXAMPLE 1

1-[[2-[5-Chloro-2-pyridinyl]amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride

A. 1-Chloroacetyl-2-(S)-cyanopyrrolidine

To a mechanically stirred solution of 20.0 g (180.0 mmol) of chloroacetylchloride and 97 g (0.70 mmol) of potassium carbonate in 150 mL of tetrahydrofuran is added a solution of L-prolinamide 20.0 g (180.0 mmol) in 500 mL of tetrahydrofuran in a dropwise fashion over 45 minutes. This reaction is then mechanically stirred for an additional two hours at room temperature. The reaction is then titrated to remove potassium salts and the filtrate is dried over Na_2SO_4 . The Na_2SO_4 is then removed via filtration and to this colorless filtrate is added trifluoroacetic anhydride (25.0 mL, 0.180 mmol) in one portion. The reaction is then magnetically stirred for 1 hour at room temperature and the resulting clear yellow/orange solution is concentrated via rotovap. The excess trifluoroacetic anhydride is removed by adding ethyl acetate to the concentrated oil and reconcentrating via rotovap. This removing operation is performed three times.

The resulting oil is partitioned between ethyl acetate and water. The product is then extracted into the ethyl acetate and the aqueous layer is then washed twice with ethyl acetate. The combined organic layers are then washed successively with water and brine dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to obtain 1-chloroacetyl-2-(S)-cyanopyrrolidine as a yellow solid.

Alternatively, the reaction may be carried out by using, as base, a mixture, e.g. 2-ethylhexanoic acid/sodium hydride.

B. Preparation of the title compound in free base form

To a 200 mL flask containing 60 mL of CH_2Cl_2 is added 1.65 g (9.27 mmol) of 2-[5-chloro-2-pyridinyl]amino]-1,1-dimethylethylamine and 3.95 g of K_2CO_3 and the

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

- 33 -

mixture is cooled in an ice bath. To this cooled mixture is slowly added 1.20g (7.14 mmol) of the above chloride compound prepared in A) dissolved in 30 ml of CH_2Cl_2 . The resultant mixture is stirred at room temperature for 2 days. The K_2CO_3 is then removed via filtration and the filtrate is concentrated via rotovaping. The crude form is then purified on silica gel employing a SIMS/Biotage Flash chromatography system and a 3% solution of methanol in methylene chloride as the eluent to yield the title compound in free base form as a sticky yellow solid.

C. Preparation of the title compound

After dissolving the free base compound prepared in B) above in 20 ml of dry tetrahydrofuran, hydrogen chloride gas is bubbled into the solution for 20 seconds. The reaction is stirred for five minutes and then concentrated via rotovap and then high vacuum pumping to obtain the title compound as an off-white solid, m.p. 184-186°C. ^{13}C NMR (ppm) = 119.17.

EXAMPLE 2

Following essentially the procedure of Example 1, and using in place of the amino therein an equivalent amount of the above described or commercially available:

- a) 1-[2-[(5-cyano-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- b) 1-[2-[(5-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- c) 1-[2-[(4-methylbenzoyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- d) 1-[2-[(3-chloro-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- e) 1-[2-[(4-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- f) 1-[2-[(3,5-dichloro-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- g) 1-[2-[(3-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- h) 1-[2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- i) 1-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- j) 1-[2-[(diisopropylamino)carbonyl]amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- k) 1-[2-[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]amino]-1,1-dimethylethyl]amine;
- l) 1-[4-(5-cyano-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amine;
- m) 1-[4-[(phenylsulfonyl)amino]cyclohexyl]amine;
- n) 1-[4-(benzoylamino)cyclohexyl]amine;

W(1) 01/96295

PCT/EP01/06595

- 54 -

- o) 1-[4-[(4-trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl]amino]cyclohexyl]amine;
- p) 1-[4-[(3-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amine;
- q) 1-[4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]amino]cyclohexyl]amine;
- r) 1-[4-[(5-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amine;
- s) 1-[4-[(2-chloro-4-pyrimidinyl)amino]cyclohexyl]amine;
- t) 1-[4-[(4-chlorobenzoyl)amino]cyclohexyl]amine;
- u) 1-[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)amino]cyclohexyl]amine;
- v) 1-[4-[(2-benzothiazolyl)amino]cyclohexyl]amine;
- w) 1-[4-[(2-cyanophenyl)amino]cyclohexyl]amine;
- x) 1-[4-[(cyclohexylcarbonyl)amino]cyclohexyl]amine;
- y) 1-[4-[(5-chloro-2-benzothiazolyl)amino]cyclohexyl]amine;
- z) 1-[4-[(4-trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]amino]cyclohexyl]amine;
- aa) 1-[4-[(2-thienyl)sulfonyl]amino]cyclohexyl]amine;
- bb) 1-[2-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylethyl]amine (commercially available);
- cc) 1-[1,1-dimethyl-2-phenylethyl]amine (commercially available);
- dd) 1-[4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amine (commercially available);
- ee) 1-[4-(4-trifluoromethyl)phenoxy]cyclohexyl]amine;
- ff) 1-[4-(4-chlorophenoxy)]cyclohexyl]amine;
- gg) 1-[4-(3-trifluoromethyl)phenoxy]cyclohexyl]amine;
- hh) 1-[4-(3-chlorophenoxy)cyclohexyl]amine;
- ii) 1-[1-[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]-4-piperidinyl]amine;
- jj) 1-[1-[(diisopropylamino)carbonyl]-4-piperidinyl]amine;
- kk) 1-[1-(4-phenyl-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amine;
- ll) 1-[1-(4-(4-chlorophenyl)-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amine; and
- mm) 1-[1-(4-(4-methoxyphenyl)-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amine.

there is obtained the following products as hydrochloride salt or, if (C) in Example 1 is not performed, the free base:

A) 1-[1-[(2-[(5-cyano-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, free base as a white solid (melting point = 47^o-49^oC., ¹³C NMR δ 118.87 ppm (CN));

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

- 35 -

- B) 1-[[[2-[(3-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as an off-white solid (melting point = 170°-172°C, ¹³C NMR δ 119.31 ppm (CN));
- C) 1-[[[2-[(4-methylbenzoyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, free base as a white solid (melting point = 40°-42°C, ¹³C NMR δ 118.11 ppm (CN));
- D) 1-[[[2-[(3-chloro-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as an off-white solid (melting point = 144°-146°C, ¹³C NMR δ 118.21 ppm (CN));
- E) 1-[[[2-[(4-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, free base as a white solid (melting point = 38°-40°C, ¹³C NMR δ 119.57 ppm (CN));
- F) 1-[[[2-[(3,5-dichloro-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as a white solid (melting point = 108°-110°C, ¹³C NMR δ 119.34 ppm (CN));
- G) 1-[[[2-[(3-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as an off-white solid (melting point = 112°-114°C, ¹³C NMR δ 118.18 ppm (CN));
- H) 1-[[[2-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 225°-227°C, ¹³C NMR δ 119.24 ppm (CN));
- I) 1-[[[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white crystalline solid (melting point = 121°-123°C, ¹³C NMR δ 119.34 ppm (CN));
- J) 1-[[[2-[[[diisopropylamino]carbonyl]amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as an orange solid (melting point = 128°-130°C, ¹³C NMR δ 118.10 ppm (CN));
- K) 1-[[[2-[[[4-chlorophenyl]amino]carbonyl]amino]-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a yellow solid (melting point = 112°-114°C, ¹³C NMR δ 119.67 ppm (CN));

WO 01/56295

PCT/EP91/04595

- 30 -

- L) 1-[[[4-[(5-cyano-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as a white solid (melting point = 242°-244°C, ¹³C NMR δ 119.31 ppm (CN));
- M) 1-[[[4-[(phenylsulfonyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 120°-122°C, ¹³C NMR δ 119.25 ppm (CN));
- N) 1-[[[4-(benzoylamino)cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, free base as a white fluffy solid (melting point = 78°-80°, ¹³C NMR δ 119.68 ppm (CN));
- O) 1-[[[4-[(4-fluoromethyl)-2-pyrimidinyl]amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as a white solid (decomposed >300°C, ¹³C NMR δ 119.97 ppm (CN));
- P) 1-[[[4-[(3-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as an off-white solid (melting point = 289°-292°C, ¹³C NMR δ 119.65 ppm (CN));
- Q) 1-[[[4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 180°-182°C, ¹³C NMR δ 119.19 ppm (CN));
- R) 1-[[[4-[(5-trifluoromethyl-2-pyridinyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as a light yellow solid (melting point = 270°-273°C, ¹³C NMR δ 119.02 ppm (CN));
- S) 1-[[[4-[(2-chloro-4-pyrimidinyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as a white solid (melting point = 290°-293°C, ¹³C NMR δ 119.28 ppm (CN));
- T) 1-[[[4-[(4-chlorobenzoyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-, (S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 280°-283°C, ¹³C NMR δ 119.29 ppm (CN));
- U) 1-[[[4-[(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 290°-294°C, ¹³C NMR δ 119.3 ppm (CN));
- V) 1-[[[4-[(2-benzothiazolyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as an off-white solid (melting point = 246°-249°C, ¹³C NMR δ 119.32 ppm (CN));

WO 01/56295

PCT/EP01/06595

- 37 -

W) 1-[[[4-(4-cyanophenyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as a white solid (melting point = 165°-167°C, ¹³C NMR δ 119.29 ppm (CN));

X) 1-[[[4-[(cyclohexylcarbonyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine monohydrochloride as a white solid (melting point = 189°-190°C, ¹³C NMR δ 119.34 ppm (CN));

Y) 1-[[[4-[(5-chloro-2-benzothiazolyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, dihydrochloride as a white fluffy solid (melting point = 290°-294°C, ¹³C NMR δ 120.32 ppm (CN));

Z) 1-[[[4-[[[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a very light yellow solid (melting point = 135°-137°C, ¹³C NMR δ 119.17 ppm (CN));

AA) 1-[[[4-[(2-chlorophenyl)sulfonyl]amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white fluffy solid (melting point = 75°-77°C, ¹³C NMR δ 119.68 ppm (CN));

BB) 1-[[[2-[(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a light fluffy yellow solid (melting point = 199°-200°C, ¹³C NMR δ 119.28 ppm (CN));

CC) 1-[[[1,1-dimethyl-2-phenylethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 212°-214°C, ¹³C NMR δ 118.61 ppm (CN));

DD) 1-[[[4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a fluffy, very light-yellow solid (melting point = 99°-102°C, ¹³C NMR δ 119.25 ppm (CN));

EE) 1-[[[4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as an off-white solid (decomposed > 280°C, ¹³C NMR δ 119.29 ppm (CN));

FF) 1-[[[4-(4-chlorophenoxy)cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as an off-white solid (melting point = 232°-235°C, ¹³C NMR δ 119.61 ppm (CN));

GG) 1-[[[4-(3-trifluoromethylphenoxy)cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a fluffy, very light-yellow solid (melting point = 120°-122°C, ¹³C NMR δ 119.23 ppm (CN));

W(1) 01/06295

PCT/EP01/06595

- 88 -

HH) 1-[[[4-[(3-chlorophenoxy)carboxyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a fluffy, light-yellow solid (melting point = 72°-74°C, ¹³C NMR δ 122.02 ppm (CN));

II) 1-[[[1-[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a brown solid (melting point = 172°-174°C, ¹³C NMR δ 119.64 ppm (CN));

JJ) 1-[[[1-[(diisopropylamino)carbonyl]-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 82°-84°C, ¹³C NMR δ 118.11 ppm (CN));

KK) 1-[[[1-(4-phenyl-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 141°-143°C, ¹³C NMR δ 119.64 ppm (CN));

LL) 1-[[[1-(4-(4-chlorophenyl-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as an off-white solid (melting point = 160°-162°C, ¹³C NMR δ 119.3 ppm (CN)); and

MM) 1-[[[1-(4-(4-methoxyphenyl)-2-thiazolyl)-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as an off-white solid (melting point = 154°-158°C, ¹³C NMR δ 119.8 ppm (CN)).

EXAMPLE 3

1-[[[1-(4-Chlorophenyl)sulfonyl]-4-piperidinyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride

A. Preparation of the title compound as free base

To a 200 ml flask containing 75 ml of CH₂Cl₂ is added 4.0 g (20.0 mmol) of 1-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine and 7.4 g (53.3 mmol) of K₂CO₃ and the mixture is cooled in an ice bath. To this cooled mixture is slowly added 2.30 g (13.3 mmol) of the above chloride compound prepared in 1A) dissolved in 30 ml of CH₂Cl₂. The resultant mixture is stirred at room temperature for 3 days. The K₂CO₃ is then removed via filtration and the filtrate is concentrated via rotovaping. The crude form is then purified on silica gel employing a SIMS/Biotage Flash chromatography system and a 3% solution of methanol in methylene chloride as the eluent to yield the

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

- 39 -

Intermediate 1-[[[1-(tert-butoxycarbonylamino)-4-piperidinylamino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine in free base form as a golden oil. Deprotection of this H-boc amine with 4.0 M HCl in dioxane at room temperature for 5 hours yielded the dihydrochloride salt of 1-[[[4-piperidinylamino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine as a white solid. To an ice-cold mixture of this amine (300 mg, 0.97 mmol), 30 ml of CH_2Cl_2 and 560 mg (4.02 mmol) of K_2CO_3 was slowly added 170 mg (0.81 mmol) of 4-chlorobenzenesulfonyl chloride dissolved in 15 ml CH_2Cl_2 . The resulting mixture was stirred at ice-cold temperature for 2 hours and then at room temperature for 18 hours. Following an EtOAc /water workup, the crude form is then purified on silica gel employing a SIMS/Blotage Flash chromatography system and a 3% solution of methanol in methylene chloride as the eluent to yield the title compound in free base form.

B. Preparation of the title compound

After dissolving the free base compound prepared above in 15 ml 4.0 M HCl in dioxane, the reaction was stirred at room temperature for 5 hours and then concentrated via a rotovap and then a high vacuum pump to obtain the title compound as a light green solid, m.p. $252^\circ\text{--}255^\circ\text{C}$. ^{13}C NMR (ppm) = 119.25.

EXAMPLE 4

Following essentially the procedure of Example 3, and using in place of the 4-chlorobenzenesulfonyl chloride therein, an equivalent amount of:

- a) cyclohexanecarbonyl chloride;
- b) 4-chlorobenzoyl chloride;
- c) 4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl chloride; and
- d) phenylsulfonyl chloride;

there is obtained:

- A) 1-[[[1-(cyclohexylcarbonyl)-4-piperidinylamino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point $> 300^\circ\text{C}$, ^{13}C NMR δ 119.61 ppm (CN));

W(1) 01/96295

PCT/EP01/06595

- 40 -

- B) 1-[[[1-(4-chlorobenzoyl)-4-piperidinylamino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point = 152°-155°C, ¹³C NMR δ 119.28 ppm (CN));
- C) 1-[[[1-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)-4-piperidinylamino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point > 300°C, ¹³C NMR δ 119.25 ppm (CN)); and
- D) 1-[[[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidinylamino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, monohydrochloride as a white solid (melting point > 300°C, ¹³C NMR δ 119.58 ppm (CN)).

EXAMPLE 5

1-[[[4-[(4-fluorobenzoyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl]-2-cyano-, (S)-pyrrolidine, monohydrochloride

Preparation of the title compound in Free Base Form:

To a 100 ml flask containing 30 ml of THF is added 0.325 g (1.38 mmol) of 1-[4-[(4-fluorobenzoyl)amino]cyclohexyl]amino and 0.285 g of K₂CO₃ and the mixture is cooled in an ice bath. To this cooled mixture is slowly added 0.120 g (0.69 mmol) of 1-chloroacetyl-2-(S)-cyanopyrrolidine in 10 ml of THF. The resultant mixture is stirred at room temperature for 5 days. The potassium salts are then removed via filtration and the filtrate is concentrated via rotovap. The crude form is then purified on silica gel employing a SIMS/Biolage Flash chromatography system with a 5% solution of methanol in methylene chloride as the eluent to yield the title compound in free base form as white solid.

Preparation of the Title Compound:

After dissolving the free base compound prepared above in 20 ml of dry ethyl acetate, hydrogen chloride gas is bubbled into the solution for 20 seconds. The reaction was stirred for 15 min and then concentrated via rotovap, washed twice with 10 ml of anhydrous diethyl ether and dried under high vacuum pumping to obtain the title compound as white solid, m.p. 212°-214°C., ¹³C NMR δ 119.29 ppm (CN);

The starting material can be prepared e.g. as follows:

W(1) 01/56295

PCT/EP91/06595

- 41 -

Synthesis of nucleophile: 1-[4-(4-fluorobenzoyl)amino]cyclohexylamine:

To an ice-cold solution of trans-1,4-diaminocyclohexane (4.32 g, 37.9 mmol) and K_2CO_3 (7.0 g, 50.5 mmol) in 75 ml of CH_2Cl_2 is added a solution of benzoyl chloride (1.5 ml, 12.8 mmol) in 25 ml of CH_2Cl_2 over 10 minutes. The resulting mixture is then stirred at ice-water temperature for 2 h. The potassium salts are then removed via filtration and the filtrate is concentrated via rotavaping. The residue is then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The product is then extracted into the CH_2Cl_2 layer, dried over sodium sulfate and concentrated to obtain 1-[4-(4-fluorobenzoyl)amino]cyclohexylamine as a white solid.

Formulation Example

Tablets, each containing 50 mg of active ingredients, e.g., 1-[4-(benzoylamino) cyclohexylamino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine in free base form, can be prepared as follows:

Composition (for 10,000 tablets)

Active Ingredient	500.0 g
Lactose	500.0 g
Potato starch	362.0 g
Gelatin	8.0 g
Talc	60.0 g
Magnesium stearate	10.0 g
Silica (highly dispense)	20.0 g
Ethanol	q.s.

The active ingredient is mixed with the lactose and 292 g of potato starch, and the mixture is moistened using an alcoholic solution of the gelatin and granulated by means of a sieve. After drying, the remainder of the potato starch, the talc, the magnesium stearate and the highly dispense silica are admixed and the mixture is compressed to give tablets of weight 145.0 mg each and active ingredient content 50.0 mg which, if desired, can be provided with breaking notches for finer adjustment of the dose.

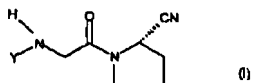
WO 01/56295

PCT/EP01/06595

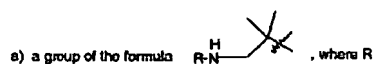
- 42 -

WHAT IS CLAIMED IS:

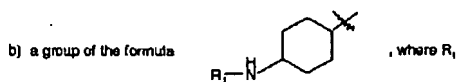
1. A compound of formula I:



where Y is selected from the group consisting of:



is an unsubstituted pyridine or pyrimidine ring; a pyridine or pyrimidine ring which is mono- or independently di-substituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is mono- or di-substituted by halo or C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; di-C₁₋₆alkylaminocarbonyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; or a phenylaminocarbonyl group which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo or C₁₋₆alkyl;




is an unsubstituted pyridine, pyrimidine or phenyl ring; a pyridine, pyrimidine or phenyl ring which is mono- or independently di-substituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is mono- or di-substituted by halo or C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; thienyl sulfonyl;

WO 01/56295

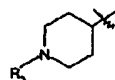
PCT/EP01/06595

- 43 -

unsubstituted benzothiazole; or a benzothiazole group which is substituted on the phenyl ring by halo or C_{1-6} alkyl;

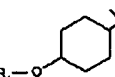
c) a group of the formula , where R_3

is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is mono- or di-substituted by halo or C_{1-6} alkyl;

d) a group of the formula , where R_3

is an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; di- C_{1-6} alkylaminocarbonyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is mono- or di-substituted by halo or C_{1-6} alkyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; phenylaminocarbonyl which is mono- or di-substituted on the phenyl ring by halo or C_{1-6} alkyl; a phenyl-substituted thiazole ring; or a phenyl-substituted thiazole ring wherein the phenyl ring is mono- or di-substituted by halo or C_{1-6} alkoxy;

e) a (4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)amino group;

f) a group of the formula , where R_4

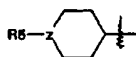
is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is mono- or di-substituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C_{1-6} alkyl; and

g)

W(1) 01/56295

PCT/EP01/06595

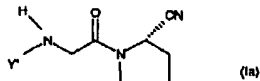
- 44 -



where R_6 is C_{2-6} cycloalkyl-carbonyl, if Z is N; or R_6 is C_{2-6} cycloalkyl-carbonylamino, if Z is CH;

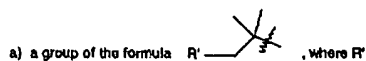
and wherein the bond containing the wavy line signifies the point of attachment of the "Y" group to the glycyL-2-cyanopyrrolidine moiety; or an acid addition salt thereof.

2. A compound according to Claim 1 of formula Ia:

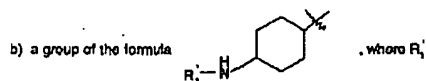


(Ia)

where Y' is selected from the group consisting of:



is an unsubstituted pyridine or pyrimidine ring; a pyridine or pyrimidine ring which is mono- or independently di-substituted by halo, trifluoromethyl or cyano; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by halo or C_{1-4} alkyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; di- C_{1-4} alkylaminocarbonyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; or a phenylaminocarbonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by halo or C_{1-4} alkyl;




is an unsubstituted pyridine, pyrimidine or phenyl ring; a pyridine, pyrimidine or phenyl ring which is monosubstituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C_{1-4} alkyl; an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by halo,

W(1) 01/06295

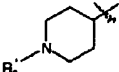
PCT/EP01/06595

- 46 -

trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by halo or C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; thienyl sulfonyl; unsubstituted benzothiazole; or a benzothiazole group which is substituted on the phenyl ring by halo or C₁₋₆alkyl;

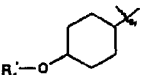
c) a group of the formula , where R₂'

is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by halo or C₁₋₆alkyl;

d) a group of the formula , where R₃'

is an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; di-C₁₋₆alkylaminocarbonyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by halo or C₁₋₆alkyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; phenylaminocarbonyl which is monosubstituted on the phenyl ring by halo or C₁₋₆alkyl; a phenyl-substituted thiazole ring; or a phenyl-substituted thiazole ring wherein the phenyl ring is monosubstituted by halo or C₁₋₆alkoxy;

e) a (4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-4-yl)amine group; and

f) a group of the formula , where R₄'

is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by halo, trifluoromethyl, cyano, nitro or C₁₋₆alkyl;

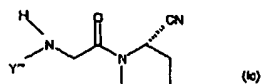
or an acid addition salt thereof.

3. A compound according to Claim 2 of formula Ia:

W(1) 01/96295

PCT/EP01/06595

- 46 -

where Y''' is:

- a) a group of the formula , where R''' is an unsubstituted pyridine or pyrimidine ring; a pyridine or pyrimidine ring which is monosubstituted by chloro, trifluoromethyl or cyano or disubstituted by chloro; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by chloro, methyl or ethyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; di- C_1 -alkylaminocarbonyl; unsubstituted phenylaminocarbonyl; or a phenylaminocarbonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro;

- b) a group of the formula , where R_1''' is an unsubstituted pyridine, pyrimidine or phenyl ring; a pyridine, pyrimidine or phenyl ring which is monosubstituted by chloro, trifluoromethyl or cyano; an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro or trifluoromethyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by chloro; C_{1-6} alkylcarbonyl; thienyl sulfonyl; unsubstituted benzothiazole; or a benzothiazole group which is substituted on the phenyl ring by chloro;

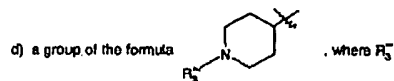
- c) a group of the formula , where R_2'''

WO 01/56295

PCT/EP01/06596

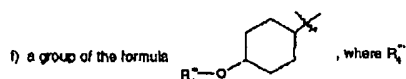
- 47 -

is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by fluoro;



is an unsubstituted phenylsulfonyl group; a phenylsulfonyl group which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro or trifluoromethyl; C_1 -alkylcarbonyl; α - C_1 -alkylaminocarbonyl; unsubstituted benzoyl; a benzoyl group which is monosubstituted by chloro; unsubstituted phenylaminocarbonyl; phenylaminocarbonyl which is monosubstituted on the phenyl ring by chloro; a phenyl-substituted thiazole ring; or a phenyl-substituted thiazole ring wherein the phenyl ring is monosubstituted by chloro or methoxy;

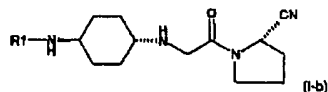
e) a (4-pentylbicyclo[2.2.2]oct-4-yl)amine group; and



is an unsubstituted phenyl ring; or a phenyl ring which is monosubstituted by chloro or trifluoromethyl;

or an acid addition salt thereof.

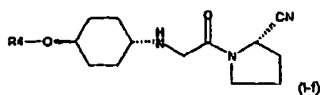
4. The compound according to anyone of claims 1 to 3 of selected from formulae



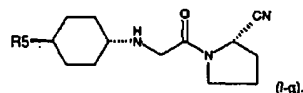
W(1) 01/56295

PCT/EP01/04596

- 40 -



and



5. The compound according to any one of Claims 1 to 4 which is selected from the group consisting of

1-[[4-(benzoylamino)cyclohexyl]amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidine,
 1-[[1-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4-piperidinyl]amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidine,
 and
 1-[[4-[(4-fluorobenzoyl)amino]cyclohexyl]amino]acetyl-2-cyano-(S)-pyrrolidine,
 or, in each case, an acid addition salt thereof.

6. The compound according to Claim 5 in free base form.

7. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

8. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 6 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for inhibiting dipeptidyl peptidase-IV or for the prevention or treatment of diseases or conditions associated with elevated levels of DPP-IV.

9. Use according to claim 8 for the manufacture of a medicament for the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus, arthritis, obesity, osteoporosis and further conditions of impaired glucose tolerance.

W1 01/56295

PCT/EP01/06595

- 49 -

10. A method of inhibiting dipeptidyl peptidase-IV or for preventing or treating diseases or conditions associated with elevated levels of DPP-IV comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/96295 A3(51) International Patent Classification: C07D 401/12
20711, 40712, 41212, 40912, 40118, 41219, 41419,
41519, 41429, 41427, 461P 5111 (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate In-
tellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH 8002
Basel (CH)

(21) International Application Number: PCT/EP00/05405

(81) Designated States (except for those indicated by a particular
symbol in the table): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CU, CY, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI, FR, GB, GR, GU,
HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, IT, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, SV, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(12) International Filing Date: 11 June 2000 (11.06.2000)

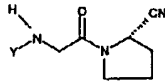
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
US 99/27,536 (11 June 2000) US(84) Designated States (except for those indicated by a particular
symbol in the table): ARIPO patent (GM, GM,
KE, LS, MW, SD, SI, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, UA), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except AT, ES, GR, NO,
NO, VARTIS AG (CH/CH): 1, Schreiner 35, CH-4056 Basel
(CH)Published:
with international search report(72) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. (AT/AT):
Brunnerstrasse 59, A-1230 Vienna (AT)(85) Date of publication of the international search report:
16 May 2002(73) Inventor(s) and
(75) Inventor/Applicant (for US only): VILLHAUEN, Ed-
win, Bernard (US/US); 201 Newbury Drive, Morristown, NJ
07960 (US)For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide
to the Preparation of the International Search Report" appearing in the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/96295 A3

(54) Title: 2-CYANOPYRROLIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to certain N-substituted
phenyl-2-cyanopyrrolidines of formula (I) wherein Y is as defined
herein, in free form or in acid addition salt form. Compounds of
formula (I) inhibit DPP-IV (dispeptidyl-peptidase-4) activity. They
are therefore indicated for use as pharmaceuticals in inhibiting
DPP-IV and in the treatment of conditions mediated by DPP-IV,
such as aminoglycoside-induced diabetes mellitus, arthritis, obesity,
osteoporosis and further conditions of impaired glucose tolerance.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/06595

[illegible]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 01/06595

C. (continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevance to claim 10
Y	BALKAN B ET AL: "INHIBITION OF CYPEPTIDYL PEPTIDASE IV WITH AVP-OPPV28 INCREASES PLASMA GLP-1 (7-36 AMIDE) CONCENTRATIONS AND IMPROVES ORAL GLUCOSE TOLERANCE IN OBESZ ZUCKER RATS" DIABETOLOGIA, BERLIN, DE, vol. 42, no. 11, November 1999 (1999-11), pages 1324-1331, XP000921066 ISSN: 0012-186X page 1324, abstract: page 1325, figure 1	1-10
A	EP 0 419 683 A (JAPAN TOBACCO INC; YOSHITOMI PHARMACEUTICAL (JP)) 3 April 1991 (1991-04-03) page 30, line 1 - line 12: claims	1-10

International Application No. PCT/JP 01/06595

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/JP 01/06595

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-3, 7-10 (all partly)

Compounds of formula (I) wherein Y is a substituted 1,1-diethylethyl group, and their pharmaceutical use

2. Claims: 1-3, 7-10 (all partly), 4-6

Compounds of formula (I) wherein Y is a substituted cyclohexyl group, and their pharmaceutical use

3. Claims: 1-3, 7-10 (all partly)

Compounds of formula (I) wherein Y is a substituted piperidinyl group, and their pharmaceutical use

4. Claims: 1-3, 7-10 (all partly)

Compounds of formula (I) wherein Y is a carbobicyclic system, and their pharmaceutical use

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP 01/06595

Patent document number in this report	Publication date	Publication country or priority	Publication date
WO 9819998	A	14-05-1998	AU 726186 B2 29-05-1998 AU 5318498 A 29-02-2000 BR 9714130 A 24-11-1999 CN 1236361 A 11-08-1999 CZ 9901615 A3 14-05-1998 WO 9819998 A2 25-08-1999 EP 0937040 A2 28-08-2000 HU 0360323 A2 09-10-2001 JP 3217380 B2 05-09-2000 JP 2000511659 T 28-04-1999 NO 992028 A 11-10-1999 PL 332777 A1 10-04-2000 SK 60829 A3 21-07-1999 TR 9901004 T2
US 6011155	A	04-01-2000	US 6124305 A 26-09-2000
EP 0419683	A	03-04-1991	EP 0419683 A1 18-10-1990 WO 9012005 A1 02-06-1992 US 5118811 A

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/08

A 6 1 P 3/08

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 417/14

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 エドウィン・バーナード・ビルハウアー

アメリカ合衆国 0 7 9 6 0 ニュージャージー州モリスタウン、ドロシー・ドライブ 2 0 番

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC10 CC12 CC29 CC62 DD03 EE01

4C069 AA18 BB02 BB52 BD09

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC21 BC42 BC82 BC84 GA07

GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZA96 ZA97 ZC20 ZC35